Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: **Hans Spatz** und **Walter Trummert**, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: **J. F. Lehmann**, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28
Der Verlag behält sich das ausschließliche Recht der Vervielfältigung, Übersetzung und Verbreitung der veröffentlichten Beiträge vor

MUNCHEN, 1. AUGUST 1958 — 100. JAHRGANG · HEFT 31

FORSCHUNG UND KLINIK

Consejo Superior de Investigaciones Cientificas, Instituto Santiago Ramon y Cajal, Seccion de Valladolid (Direktor: Prof. Dr. *Lopez-Prieto*)

Das Verhalten der doppelbrechenden Substanzen der Nebennierenrinde bei experimentell ausgelöstem epileptischem Anfall

von PEDRO GOMEZ BOSQUE und OLEGARIO ORTIZ MANCHADO

Zusammenfassung: 1. Die Verfasser untersuchten den Einfluß des experimentell ausgelösten epileptischen Anfalls auf die doppelbrechenden Lipoide der Nebennierenrinde.

2. Bei den epileptischen Anfällen kann man in der Nebennierenrinde folgende Erscheinungen beobachten:

a) Abnahme der doppelbrechenden Lipoide.
b) Verbreiterung der Zona fasciculata.
c) Die doppelbrechenden Lipoide sind häufig in Form von Flocken und großen niedergeschlagenen Massen nachweisbar.
d) In einigen Fällen kann man auch eine Verminderung des typischen Glanzes der doppelbrechenden Substanzen feststellen.

3. Aus diesen Tatsachen schließen die Verfasser, daß es beim epileptischen Anfall zu einer Hyperfunktion der Nebennierenrinde kommt.

Diese Hyperfunktion wird wahrscheinlich durch eine erhöhte Ausscheidung von ACTH verursacht.

Summary: 1. The authors studied the influence of experimentally induced epileptic fits on the double-refractive lipids of the adrenal cortex.

2. The following manifestations can be observed in the adrenal cortex after epileptic fits:

a. Decrease of double-refractive lipids.
b. Enlargement of the zona fasciculata.
c. The double refractive lipids are often demonstrable in the form of flakes and large precipitated masses.
d. In several cases the typical shine of the double-refractive substances was reduced.

3. From these results the authors conclude that a hyperfunction occurs during an epileptic fit.

This hyperfunction is probably caused by an increased elimination of ACTH.

1. Problemstellung.

In diesen Arbeiten wollen wir das Verhalten von verschiedenen Gebieten des Organismus beim experimentell ausgelösten epileptischen Anfall kennenlernen. (*Benito Arranz* (1); *Pérez Casas* (2); *Santamaria* (3); *Sanz Vinuesa* (4); *Perez Hickman* (5); —).

2. Material und Methoden.

Diese Versuche wurden am Meerschweinchen durchgeführt. Die epileptischen Anfälle wurden durch Anwendung einer Entladung von gewöhnlichem elektrischem Strom (100 Volt und 300 Milliamp., 1 bis $^{3}/_{10}$ Sekunden Dauer) verursacht.

Die Technik folgt den Richtlinien von *Liberson* (6) und *Morruzzi* (7). Die Anordnung der Versuche, die Bezeichnung der Tiere in den verschiedenen Gruppen, und die Zahl der epileptischen Anfälle, die jedes der Versuchstiere erlitt, ergibt sich aus der folgenden Tabelle:

Gruppe	Kontrolltier	Versuchstier	tägl. Schocks
1	1 (K. I—II)	2 Vers. I	1
		Vers. II	1
2	1 (K. III—IV)	2 Vers. III	3
		Vers. IV	2
3	1 (K. V)	1 Vers. V	5
4	1 (K. VI)	1 Vers. VI	4—5
5	1 (K. VII—VIII—IX)	3 Vers. VII	5
		Vers. VIII	4
		Vers. IX	4
6	1 (K. X)	1 Vers. X	4

Die Tiere wurden bei Abschluß des Versuches getötet. Der Tod wurde während der tonischen Phase des letzten Anfalles durch schnelle Dekapitation herbeigeführt. Unverzüglich danach verwandte man die Organe zum Studium. Die Nebennierenrinde wurde in kleine Stücke zerlegt und in Formol fixiert. Die Dicke der Gefrierschnitte betrug 30 μ. Die Untersuchung erfolgte im polarisierten Licht.

3. Zusammenfassung der bestehenden Literatur.

Wir haben keine bibliographischen Angaben gefunden, die sich auf das Verhalten der doppelbrechenden Lipoide (D.L.) in der Nebennierenrinde (NNR) beim experimentell ausgelösten epileptischen Anfall beziehen. Es gibt auch keine morphologischen Untersuchungen der Nebennierenrinde bei experimentell ausgelösten epileptischen Anfällen.

4. Beschreibung unserer Befunde.

1. Gruppe

Kontrolltier (K. I—II) (Abb. 1a)

Die mikroskopischen Beobachtungen ergaben eine voll mit D.L. angefüllte Nebennierenrinde; die doppelbrechende Substanz erscheint als feines anisotropisches Pulver, das regelmäßig die ganze Faszikulata ausfüllt. Die Glomerulosa und die Retikularis sind optisch leer.

Versuchstier I (Vers. I). Dieses Tier erlitt täglich einen epileptischen Anfall über zehn Tage. Es wurde während der tonischen Phase des letzen Anfalles getötet. Die Zona fasciculata der Nebennierenrinde war leicht hypertrophiert im Vergleich zur Faszikulata des Kontrolltieres; die D.L. sind weitaus geringer und in der Form von Körnchen und größeren Stäbchen niedergelegt. Zwischen diesen

Körnchen und Stäbchen bestehen ausgedehnte und vollkommen dunkle Zonen. Die Glomerulosa und Retikularis entbehren D.L. (Abb. 1b).

Versuchstier II (Vers. II). Es wurde einem täglichen epileptischen Anfall zehn Tage lang ausgesetzt und während der tonischen Phase des letzten elektrischen Schocks getötet. Wie im Vers. I war die Faszikulatazone der Nebennierenrinde leicht hypertrophiert, im Vergleich zur Nebennierenrinde des Kontrolltieres. Die D.L. nahm die Form von verhältnismäßig dicken Flocken an, jedoch weniger konzentriert als bei dem Kontrolltier, so daß zwischen den Flocken optisch leere Räume entstehen. Außerdem finden sich D.L. weder in der Glomerulosa noch in der Retikularis. (Abb. 1c).

2. Gruppe

Kontrolltier für die Versuchstiere III u. IV (K. III—IV)

In der Nebennierenrinde kann man folgende auffällige Merkmale beobachten: Die Glomerulosa und die Retikularis sind optisch leer. In der Faszikulata findet sich eine reichliche Menge von D.L. in Form von relativ feinem Pulver, das kaum dunklere Zwischenräume zeigt. (Abb. 2a).

Versuchstier III (Vers. III). Dieses Tier wurde täglich über einen Zeitraum von zehn Tagen drei elektrischen Schocks ausgesetzt und in der tonischen Phase des letzten Anfalles getötet. Im Vergleich zum Kontrolltier haben wir gefunden, daß die Zona fasciculata beträchtlich ausgedehnt ist und kaum noch D.L. aufweist. Die anisotropische Substanz setzt sich in großen zerstreuten Flocken ab, die sich zwischen den dunklen Zonen ausbreiten. Wie bei dem Kontrolltier ist die Glomerulosa optisch inaktiv, und in der Retikularis bemerkt man eine feinste Punktierung von D.L.

Versuchstier IV (Vers. IV). Es erhielt drei Elektroschocks täglich über zehn Tage und wurde durch Dekapitation in der tonischen Phase des letzten Anfalles ad exitum gebracht. Im Prinzip bestehen dieselben Veränderungen wie bei dem Versuchstier III, obgleich die D.L. reichlicher bei dem Versuchstier IV vorhanden sind; die Verteilung der D.L. ist in Form von kleinen anstatt von großen Flocken vorhanden.

3. Gruppe

Kontrolltier für die Versuchstiere V (K. V.) und Versuchstier V.

Das Versuchstier dieser Gruppe wurde fünfmal täglich geschockt und in der tonischen Phase des letzten Anfalles getötet. Das optische Bild der Nebennierenrinde ist bei beiden Tieren dieser Gruppe sehr ähnlich (Menge und Abnahme von D.L.). Der einzige Unterschied besteht in einer relativen Erweiterung der Faszikulatazone beim Kontrolltier und einer größeren optischen Aktivität der Zona reticularis beim Versuchstier.

4. Gruppe

Kontrolltier für das Versuchstier VI (K. VI).

Die D.L. in der Nebennierenrinde dieses Kontrolltieres sind reichlich vorhanden und verteilen sich auf die ganze Faszikulata in Form von kleinen Körnchen und Stäbchen; Glomerulosa und Retikularis sind optisch leer.

Versuchstier VI (Vers. VI). Dieses Tier bekam einige Tage vier und andere fünf Schocks. Es wurde in der letzten tonischen Phase getötet. Die Faszikulatazone ist im Verhältnis zum Kontrolltier stark erweitert. Außerdem beobachtet man eine allgemeine Abnahme von D.L. und eine klare Anordnung in der Ablagerung dieser Substanzen. Die äußere Zone, die an eine optisch leere Glomerulosa grenzt, besitzt die D.L. in Form von feinen verteilten Körnchen, die ausgedehnte optische inaktive Zonen einschließen; die zentrale Zone (sehr breit) enthält kaum anisotropische Substanzen; man bemerkt nur einen feinst punktierten dunklen Grund; in der inneren Zone sind die D.L. in Halbflocken niedergeschlagen. Die Flocken gruppieren sich in kleinen Masssen, zwischen denen große dunkle Räume liegen.

Abb. 2

5. Gruppe

Kontrolltier für die Versuchstiere VII, VIII u. IX (K. VII, VIII, IX).

Die Faszikulata der Nebennierenrinde ist mit reichlichen Mengen von D.L. beladen, die klar in drei Schichten angeordnet sind; die äußerste Schicht, welche an die optische leere Glomerulosa grenzt, ist mit doppelbrechenden Flocken von mittlerer Größe belegt; die zentrale Schicht weist Körnchen und reichlich pulvriges Material auf; für die innerste Schicht ist die Anwesenheit von großen Flocken und sehr reichlichen anisotropen Körnchen charakteristisch. In der Retikularis bemerkt man eine fein zerstreute Punktierung.

Versuchstier VII (Vers. VII). Dieses Tier wurde über zehn Tage täglich fünfmal geschockt und in der tonischen Phase des letzten Schocks getötet. Die Nebennierenrinde hat im Vergleich zum Kontrolltier folgende Charakteristika: Hypertrophie oder beträchtliche Erweiterung der Zona fasciculata, die von D.L. ganz entblößt erscheint; die wenigen Reste der D.L. setzen sich in relativ großen Flocken zusammen, und zwischen ihnen befinden sich breite dunkle Zonen. Die Glomerulosa besitzt keine D.L. und in der Retikularis kann man feine anisotrope Pünktchen beobachten.

Versuchstier VIII (Vers. VIII). Dieses Meerschweinchen erhielt zehn Tage lang vier Schocks pro die und wurde ebenfalls in der tonischen Phase des letzten Anfalles getötet. Die Faszikulata dieses Tieres erscheint enorm erweitert im Vergleich zu der des Kontrolltieres und hat auch eine große Menge von L.D. verloren. Der Rest gliedert sich klar in drei Zonen: die äußere Zone enthält halbgroße Flocken in relativ reichlichen Mengen; in der mittleren Zone überwiegen feine Körnchen; die innere Zone besitzt kleine Flocken und Körnchen. Glomerulosa und Retikularis weisen bei Versuchs- und Kontrolltier gleiche Charakteristika auf.

Versuchstier IX (Vers. IX). Das Tier erlitt täglich während zehn Tagen vier epileptische Anfälle und wurde in der tonischen Phase des letzten Anfalles getötet. Das mikroskopische Bild ist ähnlich wie das des Versuchstieres VIII. Die Erweiterung der Zona fasciculata ist weniger ausgeprägt als beim Versuchstier VIII.

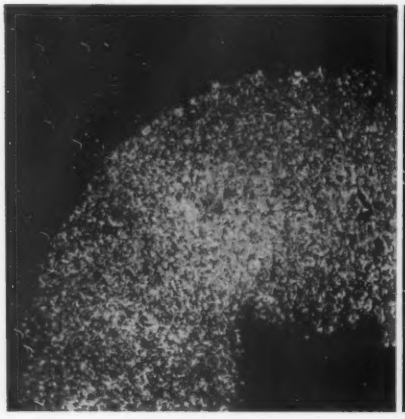


Abb. 1a

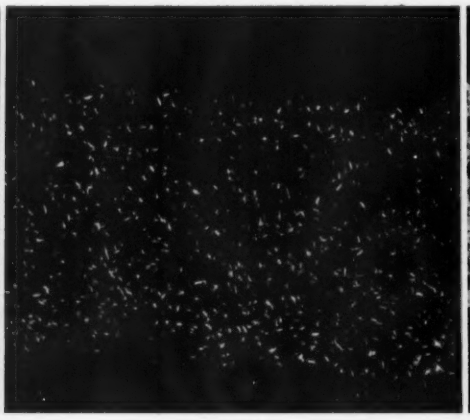


Abb. 1b

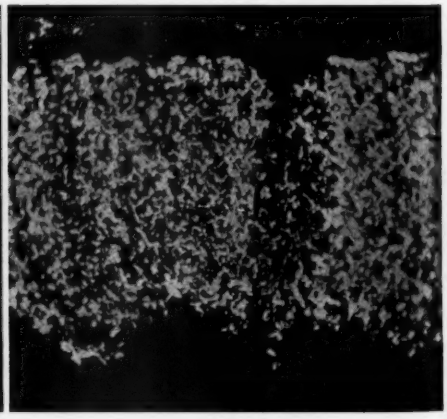


Abb 1c

6. Gruppe

Kontrolltier für das Versuchstier X (K.X.).

Glomerulosa und Retikularis sind optisch leer; im Gegensatz dazu erscheint die Faszikulata mit halbgroßen Körnchen überladen, die sehr dicht gedrängt liegen und kaum optisch leere Räume zwischen sich lassen. Die Konzentration von D. L. erreicht ihr Maximum in dem zentralen Abschnitt der Faszikulata und nimmt etwas in den angrenzenden Zonen der Faszikulata und der Retikularis ab.

Versuchstier X (Vers. X). Dieses Tier wurde vier Elektroschocks täglich unterzogen und starb unter den gleichen Verhältnissen wie alle anderen Versuchstiere. Die sehr auffällige Veränderung der Nebennierenrinde bestand in einem beträchtlichen Erlöschen des charakteristischen Glanzes (Abb. 2) von D.L., die in Form von mittelgroßen Körnchen auf optisch dunklerem Hintergrund liegen, so daß die Abnahme der anisotropischen Substanz klar erkennbar ist. Die Retikularis bietet eine feinzerstreute Punktierung in Pulverform.

5. Diskussion der Befunde.

Auf Grund dieser histologischen Bilder glauben wir bestätigen zu können, daß bei einer Folge von experimentell ausgelösten epileptischen Anfällen eine Abnahme von D.L. erfolgt. Es besteht also eine „diapraxia" *(Bachmann* [33]) dieser Substanz in der Nebennierenrinde.

Nach *Lison* (34) sollen unter besonderen Bedingungen alle Fettsubstanzen das Phänomen der Doppelbrechung anzeigen. Daher können wir nicht mit Sicherheit sagen, welche Arten der verschiedenen Fettsubstanzen in der Nebennierenrinde sich unter dem Einfluß des epileptischen Anfalles vermindern. Wir haben aber nicht nur die doppelbrechenden Substanzen der Nebennierenrinde untersucht, sondern auch bei allen Versuchs- und Kontrolltieren zu gleicher Zeit den Test von Schultze ausgeführt. Dieser Test ist spezifisch für Cholesterin und Cholesterinverbindungen. In diesen Präparaten haben wir eine Abnahme der Schultze-Substanz gefunden, die parallel zu der Abnahme der D.L. läuft, und daraus folgern wir, daß sich die chemische Gruppe des Cholesterins und der Cholesterinverbindungen unter dem Einfluß des epileptischen Anfalles prinzipiell verändert. Die Abnahme von D.L. kann einen größeren Verbrauch oder eine Umbildung dieser Substanzen in Nebennierenrindenhormone bedeuten. So entsteht unter der Wirkung des experimentell ausgelösten epileptischen Anfalles das Bild einer gesteigerten NNR-Funktion. Diese Erkenntnis stimmt überein mit den indirekten biochemischen Anzeichen einer Nebennierenrinden-Hyperfunktion bei der Epilepsie.

Der Einfluß des experimentell ausgelösten epileptischen Anfalles auf die Nebennierenrinde kann durch nervöse Erregung, durch eine Entladung von ACTH im Lobus anterior der Hypophyse oder durch beide Mechanismen zugleich hervorgerufen werden. Zugunsten einer ACTH-Wirkung spricht das morphologische Bild der D.L. Dieses Bild ähnelt den Resultaten von *Weaber* und *Nelson* (35) nach ACTH-Injektion bei kastrierten Ratten. Nach den Angaben der Autoren sollen unter diesen Bedingungen die feinsten D.L. verschwinden. Gleichzeitig soll in der Faszikulata eine scharfe Aufgliederung in vier Zonen erfolgen.

Zum Abschluß können wir also behaupten, daß der experimentell ausgelöste epileptische Anfall eine Nebennierenüberfunktion und fast mit Sicherheit eine Vermehrung der Produktion von ACTH erzeugt.

Schrifttum: 1. Arranz, Benito, S.: Arch. Neurobiol., 20 (1957), S. 156. — 2. Perez Casas, A. y Bengoechea, E.: Comportamiento de la médula suprarrenal en el ataque epiléptico experimental. Comunicaciones de la III Reunion Hispano-Lusa de Endocrinologia. Valladolid, Octubre de (1957). — 3. Santamaria, P.: Comportamiento de la hipófisis en el ataque epiléptico experimental (persönl. Mitt.). — 4. Sanz Vinuesa, J.: Comportamiento morfo-funcional del riñón en el ataque epiléptico experimental. (Persönl. Mitt.). — 5. Perez Hickmann, J.: Comportamiento del glucógeno y las sustancias grasas del hígado en el ataque epiléptico experimental (Persönl. Mitt.). — 6. Lieberson, W. T.: Electroschock Research ASS. (1947). — 7. Moruzzi, G.: L'Epilepsie experimental. Paris (1950). — 8. Gellhorn, R. A., Goddman, A. J., Graham, B. F., Jones, M. H. y Ruble, N. K.: J. Clin. Endocr., 8 (1948), S. 608. — 9. Novelli, A.: Boll. Soc. ital. Biol. exper., 26 (1949). — 10. Michael, S. T.: Yale J. Biol. Med., 22 (1949), S. 71. — 11. Delmas-Marsalet, P.: J. B. Bailliere et Fils. Paris (1946). — 12. Altschule, M. D., Altschule, L. H. y Tillotson, K. S.: J. Clin. Endocr., 9 (1944), S. 548. — 13. Gelhorn, R. A.: Ya cit. — 14. Delay, J.: Cit. por Selye. — 15. Delay, J. y Soulairac, A.: C. r. Soc. Biol. Paris, 138 (1944), S. 400. — 16. Selye, H.: "Stress". Trad. Edit. Cien. Med. (1954). Barcelona, Madrid, Valencia. — 17. Hoagland, H., Malamud, W. y Faufmann, I. C. y Pincus, G.: Psychosom. Med., 8 (1946), S. 246. — 18. Elliot, F. A. C., Rivers, T. D., Elliot, F. H. y Plaff, B.: J. Lab. Clin. Med., 26 (1941), S. 1928. — 19. Ward, J. R. y Gall, L. D.: Cit. por Selye. — 20. Altschule, M. D. y Cline, J. D.: Proc. Soc. exp. Biol. Med., 69 (1948), S. 598. — 21. Benito Arranz, S.: Arch. Neurobiol., 27 (1957), S. 156. — 22. Halasz, B.: Acta Morph. Acad. Scien. Hung. (Budapest). 6 (1955), S. 119. — 23. Endroczi, E., Lissak, K. Szep, D. y Tigyi, A.: Acta Fisiol. Acad. Sci. Hung. (Budapest), 6 (1954), S. 19. — 24. Deane, H. W. y Morse, A.: Anat. Rec., 100 (1948), S. 127. — 25. Deane, H. W. y Shaw: J. Nutr., 24 (1947), S. 1. — 26. Albrecht, H. y Weltmann, O.: Wien. klin. Wschr., 24 (1911), S. 483. — 27. Dietrich, A.: Verh. Dtsch. Path. Ges., 21 (1910, b), S. 263. — 28. Abranow, S. y Lebel: Cit. por Bachmann. — 29. Draganesco, S. y Tucolesco, I.: Bull. Seet. Endocrin. Soc. Rom. Neur. Bucarest, 4 (1938), S. 3. — 30. Liebegott, G.: Beitr. Path.Anat. 109 (1944), S. 93. — 31. Abranow, S. y Sadownikow, W.: Virchow's Arch. path. Anat., 313 (1944). — 32. Sadonikow, W.: Virchow's Arch. path. Anat., 317 (1949), S. 315. — 33. Bachmann, R.: Handbuch. der Mikros. Anat. des Menschen, Springer-Verlag (1954). — 34. Lison, L.: Histochimie et Cytochimie Animales. Ed. Gauthier-Villars, Paris (1953). — 35. Weaver, H. M. y Nelson, W. O.: Anat. Rec., 85 (1943), S. 51.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. D. P. G. Bosque Catedratico de Anatomia u. Dr. med. Olegario Oritz Marichado Prof. Ayudante de la Catedra de Patologia Médica y Anatomia, Instituto Santiago Ramon y Cajal Valladolid, Spanien.

DK 616.853 : 616.453

Aus der chirurgischen Abteilung des Kinderkrankenhauses in Lublin Chefarzt: Dr. med. *A. Naumik)*

Über einige seltene appendizitisähnliche Zustände im Kindesalter

von WALDEMAR FICEK

Zusammenfassung: Im Kindesalter kann man einige seltene Zustände antreffen, deren Symptomatologie an eine Appendicitis acuta erinnert, nicht immer eine exakte Diagnose zu stellen erlaubt, in der Regel aber Operationsmaßnahmen nach sich zieht. Zu diesen seltenen Krankheitsvorgängen können die akute Pankreasnekrose, die Tumoren des Verdauungstraktes, und die Ileitis terminalis gezählt werden. Das operative Vorgehen in diesen appendizitisähnlichen Zuständen birgt in sich kein wesentliches Risiko und ist, trotz falscher diagnostischer Bewertung dieser Fälle als gerechtfertigt anzusehen.

Summary: Several rare conditions can be noted in children with a symptomatology which reminds one of acute appendicitis. An accurate diagnosis cannot always be made, however, an operative intervention is usually necessary. Belonging to the group of these rare conditions are the following: Acute necrosis of the pancreas, tumours of the gastro-intestinal tract, and ileitis terminals. The operative intervention in these appendicitis-like conditions represents no noteworthy risk and is justified in spite of false diagnostic evaluation of the case.

Abgesehen von der Begleit- und Pseudoappendizitis (4, 6), trifft man im Kindesalter eine ganze Reihe von seltenen Krankheitszuständen an, die, obwohl sie eine Appendizitis vortäuschen können, nicht immer in den Rahmen der soeben genannten Sammelbegriffe passen und in der Regel den Anstoß zur operativen Behandlung geben.

Es sind das alles Ereignisse im kindlichen Organismus, bei welchen die Bauchschmerzen die führenden Symptome dar-

stellen und die mit unklaren physikalischen Befunden einhergehen oder dessen Ätiologie wegen Zeitmangels nicht eindeutig geklärt werden kann.

Daß wir unter diesen klinischen Erscheinungen manchmal eine internistische Angelegenheit vorfinden, die uns trotzdem zum operativen Vorgehen bewegt, dürfte nicht erstaunlich sein, wenn man bedenkt, daß es nicht viele Erkrankungen im frühen Kindesalter gibt, die ohne mehr oder weniger ausdrückliche Baucherscheinungen verlaufen.

Aus der ansehnlichen Zahl dieser Krankheitsvorgänge, die eine Appendizitis nachahmen können, sollten einige seltene besonders hervorgehoben werden.

Die ausgesprochen seltene Pankreasnekrose bei Kindern wird häufig als Appendizitis perforata diagnostiziert (2) und gibt fast immer den Anlaß zum chirurgischen Eingriff.

Fall 1. Ein 4j., gut ernährtes, vorher gesundes Mädchen G. M. (Krankengeschichte Nr. 1857/283/57) war ungefähr zwei Wochen vor der Einweisung in die Kinderklinik auf den Bauch gefallen.

Nach vorübergehenden, dumpfen Bauchschmerzen im Oberbauch fühlte sich das Kind wieder wohl. Zwei Wochen nach dem Bauchtrauma stellten sich am 25. 3. 1957 nachmittags plötzlich sehr heftige, anhaltende Bauchschmerzen in Begleitung von Erbrechen ein. Das Kind wurde graublaß und unruhig. In der Nacht traf es mit einem schweren kardiovaskulären Kollaps auf unserer Abteilung ein.

Das ganze Abdomen war meteoristisch, gespannt, bretthart und außerordentlich druckempfindlich. Gesamtleukozyten: 16.800, mit Lymphopenie, Linksverschiebung und toxischen Granulationen. Urinbefund: normal. Es wurde die Diagnose Peritonitis diffusa e appendicitide gestellt. Nach achtstündiger Vorbehandlung hatte sich der Allgemeinzustand des Kindes zusehends gebessert, so daß wir zur Laparotomie durch den rechten Pararektalschnitt schreiten konnten.

In der Bauchhöhle haben wir ansehnliche Mengen von blutigserösem Exsudat gefunden. Die Appendix war unverändert. Das aufgesuchte Netz war mit gelblichweißen, wachstropfenartigen Flecken durchsetzt. Nach Verlängerung des Schnittes nach oben und medial und nach Trennung des gänzlich nekrotisierten Ligamentum gastrocolicum legten wir das Pankreas frei. Der Operationsbefund wies eindeutig auf ein voll entwickeltes Krankheitsbild akuter Pankreasnekrose hin. Nach Überprüfung der Gallenwege und der Vaterschen Papille entleerten wir das hämorrhagische Exsudat und spülten die Bauchhöhle mit warmer Kochsalzlösung. Mit der Probeexzision aus dem Netz und dem Anlegen eines Setons und Drains, durch den wir während der Nachbehandlung Antibiotika instillierten, beschlossen wir den Eingriff durch eine schichtenweise Naht. Am neunten Tage post op. kam es zur Eventration, die sofort beseitigt worden war. Die Operationswunde heilte per secundam.

Anatomopathologischer Befund: Fettgewebe mit zahlreichen Nekroseherden (Abb. 1*).

Die Pathogenese und Ätiologie der Pankreasnekrose in unserem Falle bleibt leider ungeklärt, da wir weder einen Gallenstein noch einen Askaris als auslösendes Moment verantwortlich machen können.

Auch das in der Anamnese angegebene Bauchtrauma konnte eher nicht die Pankreasnekrose verursachen, da der Zeitabstand zwischen dem Trauma und dem Krankheitsausbruch zu groß gewesen war (1).

Appendizitisähnliche Zeichen können auch durch Tumoren des Magen-Darm-Traktes hervorgerufen werden, wobei nicht die Lokalisation der Neubildung, sondern die Spannung, die sie in der Darmwand ausübt, von Bedeutung ist.

Fall 2. Ein 12 Jahre altes Mädchen K. A. (Krankengeschichte Nr. 1242/309/53) beklagte sich seit einer Woche über kolikartige Bauchschmerzen auf der rechten Bauchseite. Nach zwei weiteren Wochen kam zum Leibweh Erbrechen hinzu. Zugerufener Arzt stellte eine Appendicitis acuta fest. Trotz zweifellosen Druckschmerzes schlossen wir eine akute Appendizitis aus, hielten es aber für zweckmäßig, am nächsten Tage das Kind zu laparotomieren.

Operationsbefund: Appendixspitze mit Netz umklebt, hart und kolbenartig gedehnt.

Sektionsbefund der Appendix: Bohnengroßer, ovaler, gelblicher Tumor unter der Mukosa der Appendixspitze.

Anatomopathologisch: Karzinoid (Abb. 2).

Fall 3: Ein 4j. Mädchen M. E. (Krankengeschichte Nr. 3909/581/57) wurde am 13. Juni 1957 wegen Verdachts auf akute Appendizitis (plötzliche, heftige Bauchschmerzen mit Erbrechen, Temperaturerhöhung und Druckschmerz auf der rechten Bauchseite) im provinzionellen Krankenhause operiert. Der Chirurg hatte in der Bauchhöhle eine unveränderte Appendix, vermehrte Mengen von serösem Exsudat und einen hühnereigroßen, von der unteren Wand des Intestinum jejuni ausgehenden Tumor gefunden. Nach Appendektomie schloß er das Abdomen. Am 4. Tage post op. konnte der Chirurg im linken Unterbauch einen apfelgroßen Tumor fühlen, der nach einem Monat weiter an Größe zugenommen hatte. Das Kind wurde auf unsere Abteilung eingewiesen und eine Woche danach operiert. Intra op. stellten wir die Anwesenheit eines neugeborenen kopfgroßen Tumors, der von der Wand des Intestinum jejuni ausging, fest. Das Mesenterium war erheblich verdickt und infiltriert. Die mesenterialen Lymphknoten waren hart und vergrößert. Wir resezierten radikal den befallenen Darmabschnitt und legten eine Seit-zu-Seit-Anastomose an.

Pathologisch-anatomischer Befund: Lymphosarcoma lymphoblasticum (Abb. 3).

Der postoperative Verlauf war glatt. Die Operationswunde heilte per primam. Trotz Röntgennachbestrahlung kam das Kind nach vier Monaten wegen Lebermetastasen ad exitum.

Der diagnostische Irrtum des Chirurgen, der in diesem Falle wahrscheinlich durch die nicht geklärte Temperaturerhöhung zustande kam, ist noch verzeihlich. Seine Haltung nach dem Auffinden eines Tumors jedoch war fehlerhaft, da die in dieser Situation indizierte frühe Resektion dem Kinde vielleicht eine längere metastasenfreie Periode gewährt hätte.

Zu den im Kindesalter eher seltenen appendizitisähnlichen Symptombildern dürfte auch die **Ileitis terminalis sclerosans (Crohn)** unklarer Ätiologie gezählt werden.

Der akute Beginn dieser Affektion mit Fieber, Leibweh, Druckschmerz in der Ileozoekalgegend und Leukozytose macht die Abgrenzung gegen eine akute Appendizitis fast unmöglich und verleitet in der Regel (3,5) den Chirurgen zur Laparotomie.

Fall 4. Beim 4j. Knaben S. Sz. (Krankengeschichte Nr. 3997/590/57) waren am 18. Juli 1957, nachmittags, plötzlich heftige, anfallsweise Bauchschmerzen mit Übelkeit und Temperaturanstieg eingetreten. Der Allgemeinzustand war verhältnismäßig gut. Das ganze Abdomen war druckschmerzhaft, überwiegend im rechten Unterbauch. Die Laparotomie enthüllte uns neben der unveränderten Appendix die Anwesenheit von serösem Exsudat und ein verdicktes, hartes unteres Ileum, dessen Lumen nicht fühlbar war. Die Lymphknoten der Ileozoekalgegend waren ersichtlich vergrößert. Nach durchgeführter Appendektomie schlossen wir den Bauch.

Die in diesem Falle ausgeführte Laparotomie ist als durchaus gerechtfertigt anzusehen (4), da fast alle Kinder mit Ileitis terminalis wegen diagnostischer Schwierigkeiten der Appendektomie überantwortet werden und kaum einen Schaden dadurch erleiden.

Die Ursache der irrtümlichen diagnostischen Bewertung der beschriebenen Fälle liegt teils in ihrer Seltenheit und teils in den noch begrenzten Untersuchungsmöglichkeiten. Gelegentlich spielt die unzulängliche Untersuchungstechnik des Arztes eine gewisse Rolle. Die falschen Operationsindikationen sind in solchen Fällen auch teilweise durch den Mangel der Bauchschmerzlokalisation bei Kleinkindern bis zum vierten Lebensjahre und vermindertes Lokalisationsvermögen jenseits diesen Alters begründet.

Die Frage, ob der Eingriff bei diesen appendizitisähnlichen Zuständen im Kindesalter gerechtfertigt ist, muß wohl zugunsten der Laparotomie beantwortet werden, ganz gleich, ob der Chirurg an Hand einer Fehldiagnose zum Eingriff schreitet oder auch, um vor unangenehmen Überraschungen gesichert zu sein, der Probelaparotomie zugeneigt ist.

Schrifttum: 1. Blumenstock, D. A., Mithoefer, J., Santulli, Th.: Acute pancreatitis in children. Pediatrics, (1957), 6, S. 1002—09. — 2. Grob, M.: Lehrbuch der Kinderchirurgie. Stuttgart (1957), S. 437. — 3. Gross, R. E.: The Surgery of Infancy and Childhood. Philadelphia (1956), S. 262. — 4. Kölitz, E.: Begleitbauchschmerzen im Kindesalter. Med. Klin., (1957), 10, S. 360—64. — 5. Stanley, R.: Ideas of surgical management of regional enteritis. A. M. A. Arch. Surg., (1953), 6, S. 884 bis 87. — 6. Swoboda, W.: Das akute Abdomen im Kindesalter. Wien. Klin. Wschr., (1953), 28, S. 569—72.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Waldemar Ficek, Lublin/Polen, ul. Staszica 11, Panstw. Szpital Kliniczny Nr. 3.

DK 616.346.2 - 002 - 053.2

*) Abb. 1, 2 u. 3 auf der Kunstdruckbeilage, S. 1155

Aus der Univ.-Kinderklinik (Vorstand: Prof. Dr. med. *K. Kundratitz)* und der Psychiatrisch-Neurologischen Univ.-Klinik (Vorstand: Prof. Dr. med. *H. Hoff*), Wien

Die Angiographie bei zerebral gestörten Kindern

von K. KUNDRATITZ, E. KLAUSBERGER und E. ZWEYMÜLLER

Zusammenfassung: An unserem Krankengut von zerebral geschädigten Kindern war ersichtlich, daß die Angiographie zusammen mit der Enzephalographie eine Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten bedeutet, fallweise das zerebrale Angiogramm allein aber Einblicke vermittelte, wie sie auch eine technisch einwandfreie Enzephalographie nicht zu bieten vermag. An Hand von Beispielen wird die Indikation für die eine oder die andere Untersuchungsmethode aufgezeigt.

Durch die von uns entwickelte Anästhesie, auf die einleitend ausführlich eingegangen wird, erscheint der Einwand, daß die zerebrale Angiographie infolge der notwendigen Allgemeinnarkose eine nicht ungefährliche Untersuchungsmethode darstellt, an einem Krankengut von schwer zerebral gestörten Kindern, widerlegt.

Es stehen demnach zur ausführlichen Diagnostik bei hirngeschädigten Kindern die Pneumoenzephalographie und Angiographie neben der Elektroenzephalographie uneingeschränkt zur Verfügung.

Summary: Observations in our children with cerebral damages revealed that angiography combined with encephalography widen the diagnostic possibilities in such diseases. In some cases, however, the cerebral angiogram alone gives an insight into the case which cannot be afforded by a technically exact encephalography. On the basis of examples, indications for this or for the other examination method are described.

By means of the anaesthezia, developed by the authors and described in detail in the introduction, the authors refute the objections that the cerebral angiography, due to the necessary general anaesthezia, represents a not undangerous test method when carried out on children with serious cerebral damages.

Pneumoencephalography, angiography, and electroencephalography, are therefore at our unlimited disposal.

Um die Betreuung zerebral gestörter Kinder möglichst optimal zu gestalten, wird der an der Universitäts-Kinderklinik routinemäßig durchgeführte Untersuchungsplan ebenso wie der der Therapie ständig erweitert *(Kundratitz)*. Der Entschluß, nun auch die zerebrale und zerebellare Angiographie bei diesen Kindern neben anderen Untersuchungsmethoden, von denen in diesem Zusammenhang nur die Luftfüllung, das Elektroenzephalogramm *(Pateisky)* und die Untersuchung mit J^{131} *(Hofmann-Credner und Zweymüller)* genannt seien, als Routinemethode einzuführen, erfolgte aus mehreren Gründen. Einmal sind wir bestrebt, auf Grund der Untersuchungsergebnisse geeignet erscheinende oder besonders schwere Fälle, bei denen von einer konservativen Therapie keine wesentliche Beeinflussung zu erwarten ist, einem operativen Eingriff — z. B. Entfernung von Membranen und Zysten — zuzuführen. Eine hierzu in neuerer Zeit in der Neurochirurgie angewandte Methode ist die Hemisphärektomie. Die Indikation zur Vornahme dieses Eingriffs ist unter anderem auch von dem Verhalten des Gefäßsystems auf der nach der Operation verbleibenden Gehirnhälfte abhängig. Von derartigen, von dem Ergebnis der Angiographie unmittelbar abhängigen Entscheidungen abgesehen, hofften wir mit Hilfe dieser Untersuchungsmethode dem pathologischen Geschehen, das bei dem einzelnen Fall zur Gehirnstörung geführt hat bzw. dessen morphologisches Substrat bildet, näherzukommen.

Krankengut (Tab. 1 u. 2): Unser Krankengut umfaßte 10 Kontrollkinder, die als zerebral unauffällig zu bezeichnen waren. Die 50 Kinder mit den Zeichen einer zerebralen Schädigung sind in Tabelle 1 und 2 mit ihren speziellen Diagnosen angeführt. Das Alter der Kinder schwankte zwischen 3 Monaten und 9½ Jahren. Es befanden sich darunter 18 Säuglinge und 27 Kleinkinder. Dabei handelte es sich neben Kindern mit einer spastischen Tetraplegie (10 Fälle) bzw. Hemiplegie (4 Fälle), vor allem auch um solche mit einem allgemeinen geistigen und motorischen Entwicklungsrückstand (11 Fälle). Auf 3 Fälle von Hydroenzephalodysplasie wäre besonders zu verweisen. Bei den anderen Kindern bestanden die verschiedensten zerebralen Störungen und Krankheiten.

Bereits mit Einführung der zerebralen Angiographie als klinischer Untersuchungsmethode wurden auch bei Kindern auf diese Weise Aufschlüsse über pathologische Gefäßveränderungen zu erreichen versucht. So führte schon im Jahre 1928 *Moniz* die zerebrale Angiographie bei einem 11j. Mädchen durch. Diese Methode konnte sich jedoch vorerst in einem größeren Umfang wegen technischer Schwierigkeiten und häufiger Komplikationen nicht durchsetzen. Fehlten doch noch die im folgenden anzuführenden Voraussetzungen.

So waren es vor allem die perkutane Punktionsmethode sowie die Verbesserung der Aufnahmetechnik und der Kontrastmittel, die das Indikationsgebiet der zerebralen und zerebellaren Angiographie ausweiteten. Die damit erzielten diagnostischen Resultate bei Hirntumoren und pathologischen Gefäßveränderungen sind bekannt. Auffallend war jedoch, daß trotz der wachsenden Zahl der durchgeführten Angiographien jüngere Patienten auch weiterhin in einer nur geringen Zahl zur Untersuchung gelangten und nur vereinzelt Kinder dieser Untersuchungsmethode unterzogen wurden. Der Hauptgrund hierfür scheint uns vor allem in dem Fehlen einer geeigneten Anästhesie gegeben zu sein. So verliefen die ersten Versuche einer perkutanen Karotispunktion bei Kindern in Lokalanästhesie auch bei uns unbefriedigend, da die Unruhe der kleinen Patienten eine technisch ausreichende Darstellung der Hirngefäße verhinderte. Eine operative Freilegung der A. carotis und der A. vertebralis wurde von uns von Anfang an wegen des wesentlich größeren Eingriffes abgelehnt. Es wurde daher zur perkutanen Punktion in Allgemeinnarkose geschritten. Es erwies sich hier die Ausarbeitung einer entsprechenden Narkose als erforderlich, zumal wir die Angiographie als Routinemethode bei Kindern jeglicher Altersklasse und mit den verschiedenartigsten Störungen einführen wollten. Dabei war zu beachten, daß das Risiko des diagnostischen Eingriffes durch die Narkose nicht wesentlich erhöht werden durfte und die Einleitung der Anästhesie außerdem in einer Form vor sich gehen mußte, daß nicht durch ein eventuell damit verbundenes seelisches Trauma bei dem kleinen Patienten die Vornahme weiterer Untersuchungen oder Operationen erschwert werden würde. Auf der anderen Seite mußte die Narkose eine absolute Ruhigstellung zur exakten technischen Durchführung des Eingriffes sowie der notwendigen Anzahl von Röntgenaufnahmen gewährleisten und im vollen Umfang den übrigen Anforderungen einer komplikationslosen Allgemeinanästhesie entsprechen. Auf Grund dieser Forderungen wurde folgendes

Narkoseverfahren ausgearbeitet *(Gloning, Klausberger und Mayrhofer)*, das unseren Erfahrungen nach allen gestellten Anforderungen gerecht wurde.

Untersuchungsmethode

Anästhesie: Am Morgen der Untersuchung wird ein Entleerungsklysma gegeben. 30 Minuten vor der Untersuchung werden je nach Lebensalter 0,2—0,5 mg Atropin i.m. injiziert. Zur Narkoseeinleitung gelangt „Kemithal" zur Anwendung, das wegen seiner geringen atemdämpfenden Wirkung für Kinder besonders geeignet ist. Davon werden 80—90 mg pro kg-Körpergewicht, jedoch nie mehr als insgesamt 2,0 g in 10%iger Lösung rektal instilliert. Bei älteren Kindern kann „Kemithal" auch intravenös gegeben werden. Etwa 8—10 Minuten später, wenn das Kind bereits schläft, wird es auf den Untersuchungstisch gebracht und die Narkose mit Lachgas und Sauerstoff fortgesetzt. Zur Ruhigstellung des Patienten während der perkutanen Arterienpunktion und während der Röntgenaufnahmen wird Succinylcholin (in Form von „Lysthenon mite") in Einzeldosen von 1/4—1/2 mg pro kg-Körpergewicht i.v., bei Kleinkindern auch i.m., gegeben. Während der jeweils 2—5 Minuten dauernden Lähmung erfolgt die Beatmung über eine dicht sitzende Maske vom Narkoseapparat aus. Zur endotrachealen Intubation, die bei Kleinkindern wegen der Gefahr des Glottisödems nicht ganz unbedenklich ist, wurde nur geschritten, wenn die Freihaltung der oberen Luftwege auf keine andere Weise möglich war. Dies war nur ausnahmsweise dann der Fall, wenn die Punktion in maximaler Überstreckung des Halses durchgeführt werden mußte. Diese Anästhesie führte zu einer derart idealen Ruhigstellung, daß die perkutane Gefäßpunktion auch bei Säuglingen und Kleinkindern gelang. *Kautzky und Zülch* glaubten, daß bei Kleinkindern infolge technischer Schwierigkeiten manchmal die operative Freilegung der Karotis notwendig sei. Bei Säuglingen ist die perkutane Punktion infolge der Kürze des Halses sowie durch die besonders leichte Verschieblichkeit der Gefäße und das enge Lumen derselben tatsächlich oft schwierig. Durch die Verwendung von Injektionskanülen mit einem etwas kleineren Lumen, als sie bei Erwachsenen zur Anwendung kommen, wird die Durchführung der Füllung wesentlich erleichtert.

Kontrastmittel. Besonders sorgfältig wurde bei der Auswahl des Kontrastmittels vorgegangen. Nach entsprechenden Testuntersuchungen verwenden wir jetzt routinemäßig bei Säuglingen und Kleinkindern bis zu 5 Jahren 5 ccm 35%iges „Triurol-Lundbeck", bei

Gegenüberstellung der arteriographischen und enzephalographischen Befunde.

Fall Nr.	Alter	Diagnose	Arteriographie: Karotis re	Karotis li	Siph on offen	Anterior-Knie offen	Media-Anhebung	Streckg. u. Spannung d. Gefäße	Abdrängung der Endäste	Enzephalographie: V_{LR3}^{K}	V_{LR3}	V_{LR}^{K}
1	7 Mon.	Spast. Tetraplegie	/		+		+		+ pariet.			+
2	8 Mon.	(wie bei 1)	/		+	+		+	+	+		
3	8 Mon.	(wie bei 1)		/		+		+	+		unzureich. gefüllt	+
4	1 J.	(wie bei 1)		/				+	+	+		frontal
5	2 J.	(wie bei 1)	/		+	+		+		+		
6	2 J.	(wie bei 1)		/	+			+	+	+		
7a	2 J.	(wie bei 1)		/					+	+		
7b			/						+			
8a	2 1/2 J.	(wie bei 1)	/			+		+	+ pariet.	+	li>	re
8b				/	+ ?	+		+				
9a	2 1/2 J.	(wie bei 1)	/		+	+		+		+		
9b				/	+	+		+				
10a	3 J.	(wie bei 1)	/		+	+		+	+	+	li>	re
10b				/	+	+		+	+			
11	1 J.	Spast. Hemiparese re		/	+	+	+	+	+			
12	3 J.	(wie bei 11) re		/	kom-prim.	+	+	+		----	----	----
13	3 1/2 J.	(wie bei 11) li	/		+	+	+	+	+		+	
14	6 J.	(wie bei 11) re	Vertebralisfüllg. links: o.B.								+	
15	4 J.	Spast. Paraparese u. Kleinhirnschädg. li		/	+	+		+			li>	re
16	8 Mon.	Hydroenzephalodysplasie		/	+	+(!)		+		+		
17	11 Mon.	(wie bei 16)		/		+(!)	+		+	+		
18a	2 1/2 J.	(wie bei 16)	/		+		+	+	+ pariet.	+		
18b				/	+			+				
19	6 Mon.	Motor. u. geist. Entwicklungrückst.		/	+	+		+	+ front.	+	li<	re
20	9 Mon.	(wie bei 19)		/	+	+	+	+		+		
21	1 J.	(wie bei 19)		/	Füllung der A. carotis ext.					+		
22	1 J.	(wie bei 19)	/		+	+ ?	+		+	+		
23	1 1/2 J.	(wie bei 19)	/		+	+	+	+	+	+		
24	1 1/2 J.	(wie bei 19)		/	+	+	+	+		+		
25	3 J.	(wie bei 19)		/							+ li	>re
26	3 1/2 J.	(wie bei 19)	/		+	+	+	+	+		+	
27a	4 J.	(wie bei 19)	/			+	+	+	+ pariet.			
27b				/		+	+	+	A. gyrus angul. umgreift eine Zyste			
28	4 J.	(wie bei 19)		/	+	+	+			+	3. Ventr. erweit	li pariet.
29	4 J.	(wie bei 19)	/		a. p. Bild: o.B. - Seitl. keine Füllung							

Fall Nr.	Alter	Diagnose	Arteriographie: Karotis re	Karotis li	Siphon offen	Anterior-Knie offen	Media-Anhebung	Streckg. u. Spannung d. Gefäße	Abdrängung der Endäste	Enzephalographie: V_{LR3}^{K}	V_{LR3}	V_{LR}^{K}
30	1 J.	Epilepsie (Zust. nach Geburtstrauma)	/	Füll. d. A. carotis ext.							+	
31	1 3/12 J.	(wie bei 30)	/			+		+			+	
32	1 1/2 J.	Epilepsie		/		+		+				+
33	2 J.	(wie bei 32)		/	+	+		+	+ frontal			+
34	3 1/2 J.	Posttraumatische Epilepsie	/		+	+	+	+		+		
35	8 J.	Symptomatische Epilepsie		/		+				----	----	----
36	9 1/2 J.	Zerebrale Störung und Epilepsie	/			+ ?						
37	3 Mon.	Hydrozephalus (Kleinhirn-Tu)		/	+	+	+	+		----	----	----
38	6 Mon.	Hydrocephalus hypersecret.		/	+	+	+	+		----	----	----
39	11 Mon.	(wie bei 38)	/		+			+	+	+		
40	3 Mon.	Cavum septi pell.		/			+	+		+		
41	1 9/12 J.	(wie bei 40)	/					+	+	+		
42	6 4/12 J.	Agenesia corp. callosi	/		+	+		+		+		
43a	1 5/12 J.	M. Besnier-Boeck	/			+		+	+ parietal		+	
43b				/		+		+				
44	5 J.	Tuberöse Hirnsklerose	/		+	+		+			+	
45	1 J.	Mongoloid	/						+	Cavum septi pell.?		
46	2 1/2 J.	Hirnabszeß		/	+	+	+	+		----	----	----
47	3 2/12 J.	Verdacht auf Hirn-Tu	Vertebralisfüllg. o. B.							----	----	----
48a	8 Mon.	Aplasie d. re Auges u. Gehörganges	/		+	+		+	+	+		
48b				/	+	+		+	+			
49a	3 J.	Zust. nach Impfenzephalitis	/		+	+		+	+	+		
49b				/	+	+		+	+			

/ = Füllung der rechten oder linken A. carotis comm.
$V_{LR3}K$ = linker, rechter, 3. Ventrikel, Konvexität
---- = nicht durchgeführt
+ = pathologischer Befund; wo kein Kreuz vorhanden, normaler Befund

älteren Kindern 5—7 ccm 50%iges „Triurol". Zur Vertebralisangiographie gelangt ausnahmslos 35%iges „Triurol" zur Anwendung, wobei dem Alter des Kindes entsprechend die Menge zwischen 5—7 ccm schwankt. Nur in Ausnahmefällen und bei strengster Indikationsstellung führten wir die Karotisfüllung bds. hintereinander (1 Fall), niemals jedoch eine Karotis- und Vertebralisfüllung in einer Sitzung durch.

Röntgenaufnahmetechnische Daten. Das technisch zufriedenstellende Einzelbild sowie die richtige Einstellung des Serienablaufs ist nicht nur von der exakten Ruhigstellung des Patienten und der Auswahl des entsprechenden Kontrastmittels abhängig, sondern beruht auch auf der Beobachtung, daß der Durchlauf des Kontrastmittels durch die Hirngefäße bei Kindern schneller als bei Erwachsenen ist *(Gloning, Klausberger und Mayrhofer).*

Auf diese Unterschiede der Durchströmungsverhältnisse wurden wir durch Mißerfolge bei der Einstellung des Serienablaufes aufmerksam. Erst die zerebrale Angiographie im Bewegungsfilm (Philips-Bildverstärkerröhre und Arriflex-Kamera *[Klausberger])* bei 25 Aufnahmen in der Sekunde ließ uns diese beträchtlichen Unterschiede in ihrem vollen Umfang erkennen. Bereits bei mehreren Kindern unter 10 Jahren unseres Krankengutes wurde die zerebrale Angiographie im Bewegungsfilm festgehalten. Dabei scheint die Zeit vom Füllungsbeginn des Karotissiphons bis zum Ende der arteriellen und kapillaren Phase mit dem Erscheinen der ersten kleinen Venen z. B. bei einem 2jährigen Kind gegenüber einem 20j. Erwachsenen um die Hälfte verkürzt. Beim Kleinkind sind Venen bereits zu einem Zeitpunkt sichtbar, zu dem beim Erwachsenen eben die Füllung der kleinen Arterien erkennbar ist. (Die Bezeichnung „arterielle" und „kapillare" Phase ist in diesem Zusammenhang nicht im Sinne einer exakten anatomischen bzw. physiologischen Bezeichnung, sondern vom angiographischen Standpunkt aus aufzufassen.)

Diese Feststellung ist für die Einstellung der Serie von großer Bedeutung, da die erste Aufnahme der arteriellen Phase wesentlich früher als bei Erwachsenen exponiert werden muß und der Kasettenwechsel in einem kürzeren Zeitraum abzuschließen ist. Bei Säuglingen erfolgt demnach die Exposition der ersten Aufnahme am besten nach der Injektion von 2 ccm Kontrastmittel, bei älteren Kindern bei ungefähr 3 ccm. Die Bildfrequenz muß mit mindestens drei Einzelbildern in der Sekunde angesetzt werden, um die gewohnte Übersicht über die ausschlaggebenden Phasen des Kontrastmitteldurchlaufes zu erhalten. Auf die Unterschiede der Verlaufsrichtung größerer Gefäßstämme beim Kind gegenüber der bei Erwachsenen soll, da als bekannt vorausgesetzt, nur hingewiesen werden. Für die Beurteilung zerebraler Angiogramme von Kindern ist diese Kenntnis zur Vermeidung von Fehldiagnosen eine unbedingt notwendige Voraussetzung.

Betreuung nach der Punktion. Komplikationen. Die Injektionskanüle wird unter entsprechender Kompression aus der Einstichstelle entfernt und eine leichte Kompression so lange aufrecht erhalten, bis eine Nachblutung ausgeschlossen werden kann. Kleinere Hämatome lassen sich trotz dieser Maßnahmen manchmal nicht vermeiden. Diese haben jedoch außer geringer Beschwerden beim Schlucken in den nächsten Stunden keine weiteren Komplikationen zur Folge, zumal die Kinder routinemäßig für 2—3 Tage Penicillin erhalten.

Tarlov und Rosenberg beschrieben mehrere Zwischenfälle bei Kindern, wobei 3 Kinder mit einem großen Hydrozephalus im Anschluß an die Angiographie ad exitum kamen. Bei der Obduktion fanden sich ein schweres Hirnödem, Venenthrombosen und Nekrosen um die Gefäße. Diese Autoren verwendeten jedoch im Verlaufe einer Sitzung wesentlich größere Kontrastmittelmengen, oft über 60 ccm. *Poser und Traveras* beschrieben das Auftreten von Fieber, Blutdruckabfall, Atembeschwerden, Laryngospasmus, Heiserkeit, epileptischen Anfällen, Hemiparese, Pupillendifferenz und Exanthemen im Anschluß an die Angiographie. Auch diese Autoren verwendeten in einer Sitzung 8—12 ccm Kontrastmittel, maximal bis zu 75 ccm. Wir dagegen konnten mit Ausnahme eines Falles nur leichte und flüchtige Reaktionen nach der Füllung beobachten, wie geringe Pupillendifferenz, kleinere Hämatome und flüchtige Exantheme. Letztere waren meist morbilliform nur am Stamm und verschwanden meist noch im Laufe der angiographischen Untersuchung. Blieben sie aber bestehen, so blaßten sie nach i.v. Kalzium-Injektionen binnen ½ Stunde ab.

Interessant erscheint die Gegenüberstellung der Temperatursteigerung nach der Luftfüllung im Vergleich zu jener nach der Angiographie. So betrug bei insgesamt 59 Luftfüllungen dieses Krankengutes die Gesamtdauer des Fiebers 71 Tage, wobei weitaus höhere Temperatursteigerungen erreicht wurden als nach der Angiographie, mit einer Gesamtdauer von nur 40 Tagen bei 60 Eingriffen. Kreislaufmittel benötigten die Kinder nach der Angiographie infolge der Anwendung von Succinylcholin eher. Die Angiographie erscheint allerdings mit einem Exitus insofern belastet, als das Kind im Anschluß an die Angiographie zu fiebern begann und 4 Tage später unter einer Hyperpyrexie starb. Dabei ist zu bemerken, daß es sich um einen erst 7 Monate alten, schwerst zerebal gestörten Säugling handelte, bei dem die Angiographie auf beiden Seiten im Laufe von 12 Tagen durchgeführt worden war. Im Anschluß an die 2. Punktion bildete sich ein größeres Hämatom, das einen inspiratorischen Stridor verursachte. Bei der Obduktion war vor allem die Kleinheit des Gehirns auffallend.

Gesamtzahl der zerebralen und zerebellaren Angiographien. Insgesamt wurde die zerebrale Angiographie bei unseren zerebral geschädigten Kindern 58mal durchgeführt. In 38 Fällen handelte es sich um eine einseitige, bei 10 Fällen um eine beidseitige Angiographie. Die Vertebralisfüllung wurde bei zwei Kindern ausgeführt.

Die Indikation zur Darstellung der A. vertebralis erscheint bei raumverdrängenden Prozessen der hinteren Schädelgrube gegeben, vor allem bei Verdacht auf ein Hämangiom, ein arterio-venöses Aneurysma und Aneurysmen vorwiegend im arteriellen Schenkel. Über die Darstellung der A. cerebri post. kann diese Methode auch Auskunft über Veränderungen im Bereiche der okzipitalen Region geben. Dabei ist die Indikation zur Vertebralisfüllung mit großer Zurückhaltung zu stellen, da der Kollateralkreislauf wesentlich weniger ausgiebig als bei der Karotisfüllung zur Wirkung kommt. Die Auswahl des einzelnen Patienten, der Narkoseart, des Kontrastmittels — vor allem der Konzentration desselben — bedarf im Einzelfall einer strengsten Prüfung, um einer Komplikation durch eine Ernährungsstörung im Bereiche des Stammhirns, vorzubeugen. Zur Darstellung des 4. Ventrikels und des Aquäduktes ist der Enzephalographie der Vorzug zu geben, die — falls keine Hirndruckzeichen oder Stauungspapillen vorhanden sind — lumbal im Überdruckverfahren durchgeführt werden kann.

Da erst das Zusammenwirken der perkutanen Punktionsmethode mit einer entsprechenden Allgemeinnarkose und einem geeigneten Kontrastmittel sowie mit einer exakten röntgentechnischen Anordnung die routinemäßige Durchführung der zerebralen und zerebellaren Angiographie bei Kindern ermöglicht, gelangten diese Punkte zu einer ausführlicheren Besprechung.

Ergebnisse.

Das Ergebnis der Angiographie bei den Kindern unseres Krankengutes, die im Luftfüllungsbild einen hochgradigen Hydrocephalus int. (H. i.) aufwiesen, stimmt mit demjenigen überein, wie es allgemein als für einen H. i. charakteristisch angesehen wird. Dabei ist es gleich, ob es sich um einen H. i. auf Grund eines Tumors der hinteren Schädelgrube handelt, bei dem die Erweiterung des Ventrikelsystems in extremer Weise zur Ausbildung kommt (Abb. 1)*), um einen Verschluß auf Grund entzündlicher Veränderungen oder um eine durch vermehrte Liquorproduktion bedingte Vergrößerung des Ventrikelsystems (Fall 38). In jedem Fall zeigt die zerebrale Angiographie bei einem ausgeprägten H. i. in charakteristischer Weise dünne drahtartige Gefäße, die durch eine auffallende Spannung der Gefäßstämme und Äste jeglichen Kalibers ausgezeichnet sind. Der Karotissiphon ist deutlich gespreizt, das Knie der A. cerebri ant. bogig, weit offen, die A. cerebri med. aufgerichtet (Abb. 1).

Die Durchsicht unseres angiographischen Bildmaterials ergab jedoch, daß nicht jede Erweiterung des Ventrikelsystems diese für den H. i. charakteristischen Merkmale im Angiogramm erkennen läßt. So war das **Knie der A. cerebri ant.** nicht in jedem Fall offen (Abb. 4, 5, 10, 11). Wir suchten daher zunächst die Frage zu klären, ob ein direkter Zusammenhang des offenen Knies der A. cerebri ant. mit einer pathologischen Erweiterung des 3. Ventrikels besteht. Dabei konnten wir feststellen, daß diese beiden Symptome nicht immer zur Deckung kommen. Dagegen fanden wir in der überwiegenden Anzahl jener Fälle, bei denen das Knie der A. cerebri ant. offen ist (Abb. 3), das Dach der beiden Seitenventrikel vorwiegend im Bereiche der Vorderhörner und der Cella media horizontal

*) Die Abb. 1—12 auf der Kunstdruckbeilage, S. 1157 u. S. 1158.

verlaufend (Abb. 2). Ein derartig flaches Dach des Seitenventrikels ist dann beweisend für eine Abweichung von der Norm, wenn es bei mehreren Aufnahmen in verschiedenen Neigungen zur Ansicht kommt und damit nicht lediglich als ein Zufallsbefund gewertet werden kann. Die Cella media und die beiden Vorderhörner zeigen in diesen Fällen auf der ap-Aufnahme annähernd die Form eines gleichschenkeligen Dreieckes (Abb. 2, 3). Durch das flache Dach der Seitenventrikel liegt jedoch ein deutlicher Unterschied gegenüber dem gewöhnlichen, als Schmetterlingsfigur bekannten Bild vor. Eine Kontrolle der Luftfüllungsbilder und Angiogramme Erwachsener ergab ein entsprechendes Verhalten. Eine Ausnahme unter unserem Krankengut bildete ein Fall von Hydroenzephalodysplasie, der trotz einer extremen Erweiterung des Vorderhornes und der Cella media ein unauffälliges Anteriorknie aufwies (Abb. 10, 11). Die beiden anderen Fälle von Hydroenzephalodysplasie zeigten bei gleichem Luftfüllungsbild ein weit offenes Anteriorknie.

Von besonderem Interesse erschien die Bewertung der zerebralen Angiographie bei jenen Fällen, bei denen die Luftfüllung eine **Luftansammlung über der Konvexität** hatte erkennen lassen. Es konnte dabei festgestellt werden, daß zur Diagnose derartiger Veränderungen auch die Angiographie geeignet ist. Dabei ließ sich die Diagnose vor allem aus den ap-Aufnahmen stellen. Auf diesen Aufnahmen erreichen die feinsten, eben wahrnehmbaren Endäste der Aa. cerebri ant. und med. nicht die Tabula int., so daß die Aufnahmen in der ap-Richtung in sämtlichen Phasen einen bandartigen, gefäßfreien Abschnitt zwischen der Tabula int. und der noch erkennbaren Gefäßzeichnung zeigen (Abb. 6, 7). Eine Ausnahme kann das Phlebogramm bilden, auf dem vereinzelt große Venen mit der Einmündung in einen Sinus abgebildet werden und daher diesen freien Raum durchziehen können.

Unter unserem Krankengut befanden sich auch Fälle, bei denen auf dem Luftfüllungsbild umschriebene Luftansammlungen an der Großhirnoberfläche zur Darstellung kamen. Die hier wiedergegebenen Bilder (Abb. 8, 9) einer mehr zystischen Veränderung an der Gehirnoberfläche zeigen mit großer Deutlichkeit, wie dünne und gespannte Gefäße durch den pathologischen Prozeß verdrängt verlaufen und außer dem Nachweis der zystischen Veränderung auch auf die Ausdehnung des pathologischen Prozesses verweisen.

Während die bisher gebrachten angiographischen Ergebnisse vor allem Aufschlüsse über die gestörten groben anatomischen Verhältnisse gaben, vermittelten die im folgenden wiedergegebenen Resultate wertvolle Aufschlüsse über die Art der vorliegenden zerebralen Störung.

Es handelte sich dabei um drei Fälle, die auf Grund des klinischen Bildes und des Luftfüllungsergebnisses als **Hydroenzephalodysplasie** zu bezeichnen sind. Es besteht dabei eine ausgedehnte, mit einer Erhöhung des Liquordruckes einhergehende Dysplasie des Gehirns. Zum Unterschied vom angeborenen Hydrozephalus ist dieser Gehirndefekt nicht durch eine Behinderung in der Liquorpassage bedingt *(Picaza, Cardelle und Jimenez)*. Die Luftfüllung ergibt eine mehr oder minder unregelmäßige, sehr weitgehende Erweiterung des gesamten Ventrikelsystems (Abb. 10). Häufig fehlen Teile der Hirnrinde oder sogar der gesamte Kortex. Über das Zustandekommen dieser Ventrikelerweiterung konnte aus dem Ergebnis der Luftfüllung kein Anhalt gewonnen werden. Bei allen drei Fällen war nun auf den Angiogrammen ein beträchtlicher Mangel in der Gefäßausbildung der A. cerebri med. feststellbar (Abb. 11). Es ließ sich eben noch das basale Stück der A. cerebri med. erkennen, wogegen sich auf keinem Bild für eine Ausbildung dieses Gefäßes im Bereiche der Sylvischen Furche oder einer Darstellung parietaler Äste ein Hinweis fand. Von dem atypisch kurzen basalen Gefäßstamm der A. cerebri med. gingen nur vereinzelte feine, kurze pinselförmige Astverzweigungen ab.

Zwei Fälle (Fall 7 und 10) ergaben Befunde, die nur durch die Angiographie allein erhoben werden konnten, da sie **Gefäßverbildungen** betrafen. Bei dem einen Kranken kamen im Bereich der Aa. cerebri med. und post. bds. atypische, lokalisierte Gefäßerweiterungen zur Darstellung, wobei diese Veränderungen lediglich im arteriellen Gefäßabschnitt zu beobachten waren. Bei dem anderen Kind — es handelte sich bei beiden Beobachtungen um eine spastische Tetraplegie — wies die A. cerebri med. der einen Seite im Bereiche der Insel und der A. gyri angularis atypisch weite und vermehrte Gefäßschlingen auf, in deren Verlauf stellenweise die Weite dieser Gefäße wechselte. Diese Erweiterungen ließen sich bis in die venöse Phase hinein verfolgen (Abb. 12).

Besprechung der Ergebnisse

Die als Untersuchungsmethode für Schädeldeformitäten und Hirnmißbildungen bei Kindern durchgeführte Luftfüllung ergibt bei entsprechenden technischen Voraussetzungen meistens eine gute Füllung des Ventrikelsystems und gestattet dementsprechend die bekannten Rückschlüsse auf das Vorliegen raumverdrängender Prozesse, Verbildungen und Verziehungen der intrakraniellen Strukturen. Öfters jedoch ist die Füllung der Subarachnoidealräume an der Konvexität und an der Basis unzureichend. Vor allem aber gestattet die Luftfüllung in der überwiegenden Zahl der Fälle keine Rückschlüsse auf die Art der vorhandenen pathologischen Veränderungen.

Besteht jedoch der Verdacht auf Anomalien in der Ausbildung der Hirngefäße oder auf pathologische Gefäßveränderungen, wie arterielle oder arterio-venöse Aneurysmen, Hämangiome, sub- oder epidurale Hämatome, eventuell auch auf Hirntumoren, bei denen eine Anfärbung*) zu erwarten ist, dann wird man sich vorerst zur Durchführung der Angiographie entschließen. Diese Entscheidung entspricht den aus den Ergebnissen der Angiographie allgemein gewonnenen Erfahrungen.

Diese verschiedenen Möglichkeiten der beiden Untersuchungsmethoden lassen es von vorneherein als wahrscheinlich erscheinen, daß daraus der Diagnostik verschiedene, zum Teil aber auch durch die enge Beziehung von Gehirnsubstanz und Hohlräumen einerseits und des Gefäßsystems andererseits sich teilweise überschneidende sowie einander ergänzende Ergebnisse zu gewinnen sind. Die mittels dieser beiden Untersuchungsmethoden bei unserem Krankengut zerebral geschädigter Kinder gewonnenen Ergebnisse sind in Tab. 1 und 2 einander gegenübergestellt.

Beim deutlich ausgeprägten Hydrocephalus int. jeglicher Genese konnte bei unserem Krankengut die Diagnose durch die Luftfüllung und durch die zerebrale Angiographie in gleicher Weise sichergestellt werden. Welcher Methode der Vorzug zu geben ist, hängt von der jeweiligen Situation ab. Sind Stauungszeichen bei Verdacht eines Tumors vorhanden, so stellt die lumbale wie die okzipitale Enzephalographie eine absolute Kontraindikation dar. Ist die Durchführung einer Operation aus klinischen Gründen in Frage gestellt, so wird der Angiographie der Vorzug zu geben sein. Ist eine Operation möglich, dann ist die Indikation zur Ventrikulographie gegeben.

Auf der anderen Seite umfaßt unser Krankengut eine Gruppe von **Erweiterungen des Ventrikelsystems,** die nicht ohne weiteres aus dem Angiogramm diagnostiziert werden konnten, da einzelne für den Hydrocephalus int. charakteristische Merkmale nicht vorhanden waren. Bei diesen Fällen konnte die Diagnose nur zusammen mit dem Luftfüllungsbild gestellt werden. Die Feststellung eines Hydrocephalus int. konnte in keinem Fall aus dem Angiogramm erfolgen, wenn es sich um eine derart geringgradige Erweiterung des Ventrikelsystems handelte, daß sich der Hydrozephalus selbst aus dem Luftfüllungsbild nur durch Errechnung des Ventrikelindex feststellen ließ.

Wir beobachteten ein offenes Knie der A. cerebri ant. auch dann, wenn das Dach der Vorderhörner und der Cella media flach verläuft, wobei dieses horizontale Ventrikeldach nicht immer der Ausdruck einer besonders hochgradigen Erweiterung des gesamten Ventrikelsystems darstellt. Inwieweit das flache Seitenventrikeldach mehr der graduelle Ausdruck eines

*) Mit Kontrastmittel gefüllte path. Gefäßerweiterungen.

Hydrozephalus ist oder mehr der Hinweis auf einen pathologischen Prozeß bestimmter Art, kann abschließend noch nicht beurteilt werden. Durch die Aufnahme mehrerer Bilder unter verschiedenen Neigungen konnte gezeigt werden, daß es sich bei einem derart horizontal verlaufenden Seitenventrikeldach nicht lediglich um einen Zufallsbefund handelt. Eine auffallende Ausnahme bildete einer der drei Fälle von Hydroenzephalodysplasie, wobei trotz extremster Erweiterung des Seitenventrikels das Anteriorknie eine unauffällige Form aufwies (Abb. 10, 11).

Die Durchsicht unseres Bildmaterials ließ somit erkennen, daß je eine vollständige Serie von Angiogrammen in zwei zueinander senkrechten Aufnahmerichtungen infolge ganz charakteristischer Merkmale nicht nur einen extremen Hydrocephalus int., sondern auch einen solchen geringeren Grades zu diagnostizieren gestattet. Kann der Hydrozephalus aus dem Luftfüllungsbild nur durch die Berechnung des Ventrikelindex festgestellt werden, dann ist durch die Angiographie allein die Diagnose nicht zu stellen. Für das Zustandekommen des offenen Knies der A. cerebri ant. scheint vor allem ein horizontal verlaufendes Dach der Seitenvertrikel ausschlaggebend zu sein. Eine Abhängigkeit von einer Erweiterung des 3. Ventrikels konnte nicht festgestellt werden.

Von besonderer Bedeutung bei den zerebral geschädigten Kindern ist die Feststellung, ob eine **Gehirnatrophie** vorhanden ist, ob dieselbe diffus oder umschrieben, ein- oder beidseitig ist. Eine derartige Gehirnatrophie kann die Folge eines degenerativen oder chronisch-entzündlichen Prozesses sowie einer mangelhaften Gehirnentwicklung sein. Die daraus resultierende Verminderung des Gehirnvolumens führt außer zu den beschriebenen Veränderungen im Bereiche des Ventrikelsystems auch zu solchen im Bereiche der Gehirnkonvexität. Es war daher von Interesse, ob es auch mittels der Angiographie möglich ist, letztere Befunde zu erheben und damit auch gleichzeitig die im Kindesalter ja immer wieder diskutierte Bedeutung einer Luftansammlung über der Konvexität von der angiographischen Seite her zu untersuchen.

Auf Grund der bei unserem Krankengut gesammelten Erfahrung können wir sagen, daß die Diagnose in diesen Fällen mit genügender Sicherheit aus dem Angiogramm zu stellen ist, wenn die technischen Voraussetzungen der Aufnahmen entsprechen. Dazu ist eine vollständige Serie mit wenigstens fünf Bildern in der ap-Richtung und weiteren fünf Bildern bei seitlichem Strahlengang erforderlich. Davon soll je eine Aufnahme eine frühe und eine spätere arterielle Phase zur Darstellung bringen, ein weiteres Bild die „kapillare" Phase erfassen und die beiden letzten Bilder ein frühes und ein spätes Phlebogramm festhalten. Darüber hinaus bietet das Angiogramm auch die Möglichkeit, gegenüber dieser bandförmigen Abdrängung der Endäste die umschriebene kreissektorenförmige, die für das Bild der subduralen (epiduralen) Hämatome charakteristisch ist *(Gloning und Klausberger)*, zu differenzieren.

Manchmal sind umschriebene Veränderungen an der Großhirnoberfläche vorhanden. Bisher kannten wir diese lokalisierten Veränderungen aus zahlreichen Luftfüllungsbildern, bei denen an den Stellen atrophischer Rindenveränderungen, im Bereiche subarachnoidealer Verklebungen und Zystenbildungen eine deutlich vermehrte Luftansammlung festzustellen war. Es war daher von Interesse, ob durch die Angiographie auch umschriebene Veränderungen im gleichen Umfang und mit der gleichen Deutlichkeit zur Darstellung gebracht werden können, als dies mittels der Luftfüllung der Fall ist.

Bei unseren Fällen mit umschriebener Luftansammlung über der Großhirnoberfläche gelang nicht allein der Nachweis derartiger Stellen im Angiogramm, sondern diese Untersuchungsmethode ermöglichte es uns auch, die Ausdehnung dieser Veränderungen festzustellen. Wie an anderer Stelle auf Grund von Erfahrungen bei Erwachsenen berichtet *(Klausberger)*, ist gerade die Darstellung des Gefäßsystems imstande, bei Einschmelzungen an der Oberfläche wie in der Tiefe des Gehirns infolge Verschlusses größerer oder kleinerer Gefäßäste, aufschlußreiche Ergebnisse zu erhalten.

Hinsichtlich der **Diagnostik umschriebener atrophischer Veränderungen im Bereiche der Gehirnoberfläche** mittels der Angiographie sind demnach unsere Erfahrungen folgende. Ergibt die klinische Symptomatik genügend sichere Anhaltspunkte, um die hauptsächlichsten Veränderungen im Bereiche der Großhirnoberfläche lokalisieren zu können, dann scheint bei ausgebreiteten wie bei lokalisierten Veränderungen die zerebrale Angiographie durchaus imstande, entsprechende Resultate zu liefern. Stehen klinische Symptome im Vordergrund, die eine genauere Lokalisation des pathologischen Prozesses nicht ermöglichen, dann ist zur Orientierung vorerst der Luftfüllung der Vorzug zu geben. Zusätzliche Resultate und damit eine erweiterte Diagnostik sind durch die in diesen Fällen durchgeführte zerebrale Angiographie zu erlangen. Wir sehen demnach in der Angiographie größere diagnostische Möglichkeiten gegeben, als dies nach *Dimant, Moxon und Lewtas* der Fall ist.

Eine besondere Bedeutung kommt der zerebralen Angiographie bei Vorliegen einer **Hydroenzephalodysplasie** zu. Bei den drei Fällen sahen wir dabei Veränderungen an der A. cerebri med., die die Vorstellung aufkommen lassen, daß die fehlende Ausbildung dieses Gefäßes die Ursache für die mangelhafte Gehirnentwicklung war. Verfügen doch die Aa. cerebri ant., med. und post. über keinen ausreichenden Kollateralkreislauf. Ein Verschluß oder eine unterbleibende Ausbildung dieser Gefäße wird daher schwere Folgen an den entsprechenden Gehirngebieten verursachen. Weiters ist in diesem Zusammenhang von Bedeutung, daß die A. cerebri med. bei einem Fötus bis zum 5. Monat an der Gehirnoberfläche liegt, da die Fossa cerebri lat. noch weit offen ist. Erst mit Ausbildung der Operkula wird das Gefäß in die Tiefe verlegt. Bei der Obduktion des einen Falles konnte festgestellt werden, daß es zu keiner Ausbildung der Fissura Sylvii gekommen war. Selbstverständlich werden aber auch bei einer primären Schädigung des Gehirnes selbst Rückwirkungen auf das zerebrale Gefäßsystem zu erwarten sein, wobei beim Kind derartige pathologische Vorgänge in einen Entwicklungsvorgang eingreifen und sich daher mit größerer Intensität als beim Erwachsenen auswirken.

Weiters deckte die zerebrale Angiographie bei zwei an **spastischer Tetraplegie** leidenden Kindern unseres Krankengutes Gefäßveränderungen auf, was ebenfalls nur mit dieser Untersuchungsmethode möglich war. Das zerebrale Angiogramm ließ bei diesen Fällen Veränderungen an der A. cerebri med. erkennen, die nicht als eine einfache Variation aufzufassen sind, da das vorliegende umfangreiche Vergleichsmaterial keinerlei ähnliche Befunde aufwies. Was die Art dieser Kalibererweiterungen in den umschriebenen Gefäßabschnitten anbelangt, so waren sie hämangiomatösen Veränderungen bei Erwachsenen ähnlich. Diesen Befunden bei Kindern mit einer schwer pathologischen Symptomatik kommt unserer Ansicht eine besondere Bedeutung insoferne zu, als eine Kontrollangiographie zu einem späteren Zeitpunkt Aufschluß über den Entwicklungseinfluß auf derartige Gefäßveränderungen geben kann. Ein derartiger chronologischer Längsschnitt scheint für die Beurteilung der Ausbildung von Hirngefäßmißbildungen im Kindesalter von Bedeutung. Durch die Erhebung derartiger Befunde wird aber auch ein rechtzeitiges operatives Eingreifen ermöglicht, falls durch diese Gefäßveränderungen Krankheitserscheinungen bedingt sind.

Schrifttum: Decker, K. u. Freislederer: Arch. Kinderheilk. (1957), S. 155. — Dimant, St., Moxon, C. P. a. Lewtas, N. A.: Brit. Med. J. (1956), Nr. 10. — Gloning, K. u. Klausberger, E.: Wien. klin. Wschr., 68 (1956), S. 119. — Gloning, K., Klausberger, E. u. Mayrhofer, O.: Wien. med. Wschr., 107 (1957), S. 573. — Hofmann-Credner, D. u. Zweymüller, E.: Wien. klin. Wschr., 69 (1957), S. 60. — Kautzky, R. u. Zülch, K. J.: Neurologisch-neurochirurgische Röntgendiagnostik und andere Methoden zur Erkennung intrakranieller Erkrankungen. Verlag Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955). — Klausberger, E. u. Gospavic, J.: Wien. Z. Nervenheilk., im Druck. — Klausberger, E.: Wien. med. Wschr., 107 (1957), S. 481. — Kundratitz, K.: Wien. klin. Wschr., 69 (1957), S. 423. — Kundratitz, K.: Ann. Paediat. Fenn., 3 (1957), H. 4. — Picaza, J. A., Cardelle, G. a. Martin Jimenez, R.: J. Neurosurg., XII, (1955), S. 535. — Poser, Ch. M. a. Taveras, J. M.: Pediatrics, 16 (1955), S. 73. — Tarlow, I. M. a. Rosenberg, M.: Arch. Neurol. Psychiat. Chicago, 67 (1952), S. 496.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. K. Kundratitz, Dr. med. E. Klausberger und E. Zweymüller, Univ.-Kinderklinik, Wien IX, Lazarettgasse 14.

DK 616.831 - 008.64 - 053.2 - 073.755.4

Aus der Diagnostischen Universitäts-Röntgenabteilung, Malmö Allmänna Sjukhus, Malmö, Schweden (Direktor: Prof. Dr. med. *Sölve Welin*)

Über moderne röntgenologische Dickdarmdiagnostik unter besonderer Berücksichtigung der Doppelkontrastmethode*)

von SOLVE WELIN

Zusammenfassung: Für die Röntgenuntersuchung des Dickdarmes hat sich gegenüber der zuweilen unbefriedigenden älteren Methode eine Doppelkontrastmethode mit Clysodrast Novum (Exakton + Gerbsäure) bewährt. Das Mittel bewirkt eine gründliche Reinigung des Darms und einen Wandbeschlag, der sich durch sorgfältig organisierte Vorbereitung der Patienten vollkommen gestalten läßt (vergl. Planskizze). Die bisher 8500mal angewandte Methode verbesserte die Kolitiserkennung, förderte die Frühdiagnose von Karzinomen und bewies die Rolle von Dickdarmpolypen als Präkanzerosen. Nur in 1 Fall erfolgte eine Komplikation durch Perforation mit einem starr gewordenen Hartgummirohr.

Summary: Compared with the hitherto employed and sometimes inadequate method, a double-contrast method with clysodrast Novum (exakton + tannic acid) has proved its usefulness in the radiography of the large intestine. This substance clears the intestine thoroughly and produces a film on the intestinal walls which can be perfected by a carefully planned preparation of the patients. (see design). This method which has been employed 8500 times improved the diagnosis of colitis, promoted the early diagnosis of cancers, and demonstrated that polypi of the large intestine may play a precancerous role. A complication occurred in only one case by perforation with a vulcanized rubber tube which had become rigid.

Wir können wohl alle darin einig sein, daß die alte Untersuchungsmethode des Dickdarmes mit gewöhnlichem Kontrasteinlauf nicht länger ausreichend ist, um eine sichere Diagnose zu erhalten. Darum ist es eine dringende Notwendigkeit geworden, die röntgenologische Technik auf diesem Gebiete zu verbessern. Dies hat man ja auch überall eingesehen und in verschiedener Weise versucht, eine Verbesserung zu erreichen. Vielerorts hat man darum die alte von *Fischer* im Jahre 1923 vorgeschlagene und angewandte **Doppelkontrastmethode** wieder aufgenommen, und zwar besonders in Amerika.

Der jetzt verstorbene *B. R. Kirklin* von der Mayoklinik in Rochester hatte nämlich während einer Reise nach Europa *Fischer* besucht und mit ihm dessen Dickdarmuntersuchungsmethode diskutiert. *Kirklin* gab da seinem Mitarbeiter *H. Weber* — dem jetzigen Chefarzt und Direktor der röntgendiagnostischen Abteilung in Rochester — den Auftrag, die Doppelkontrastmethode an der Mayoklinik einzuführen. *Weber* handelte danach und hat jetzt mehr als 40 Arbeiten über diese Methode geschrieben.

Die neue Methode wurde in Amerika in vielen Kliniken geprüft. Die Resultate wurden sehr viel diskutiert, weil die amerikanischen Pathologen zu derselben Zeit in der Kampagne gegen Krebs ihren Slogan „Polyp detection is cancer prevention" einführten.

R. D. Moreton zum Beispiel sagte, daß die Doppelkontrastmethode hervorragend wäre, während *J. M. Robinson* meinte, es sei noch nicht genügend bewiesen, daß die Doppelkontrastmethode primär den Dickdarmeinlauf ersetzen kann. *C. A. Stevenson*, der auf diesem Gebiete eine sehr große Erfahrung hat, schrieb, daß er mit der Doppelkontrastmethode nicht Zökum und Colon ascendens beurteilen könnte, und daß die Doppelkontrastmethode auch für gewisse infektiöse Krankheiten keinen Wert hätte. *L. H. Garland* fragte auf einem Kongreß der amerikanischen Röntgengesellschaft, als man dieses Problem durchsprach, ob und wann die Doppelkontrastmethode indiziert wäre. Mußte man wirklich, sagte er, mehr als 90 Patienten die Unbequemlichkeit, die Ausgaben und die Gefahr der Doppelkontrastmethode wegen etwa 10 Patienten mit kleinen Polypenbildungen zumuten? Er bezweifelte es. In einer Vorlesung auf dem großen amerikanischen Ärztekongreß im Jahre 1953 sagte *P. C. Hodges* aus Chicago, daß es eine Utopie wäre, durch Vorbereitung einen reinen Darm zu erhalten.

Als ich im Jahre 1951 *Pendergrass'* Klinik „Pennsylvania University Hospital" in Philadelphia besuchte, zeigte mir *Ph. Hodes* Aufnahmen von zwei mit der Doppelkontrastmethode auf Polypen untersuchten Patienten. In dem ersten Falle hatte er eine haselnußgroße Polypenbildung diagnostiziert, und der Befund wurde bei der Operation verifiziert. Im zweiten Falle aber konnten die Chirurgen nicht die positive Röntgendiagnose bestätigen. Man war sich einig, daß es sich um Fäkalien gehandelt hatte.

Die Doppelkontrastmethode hatte sich also nicht durchgesetzt, wenn auch manche meinten, daß die Methode eine klare Verbesserung der Diagnostik für präkanzeröse Adenome darstelle.

Theoretisch hat ja die Doppelkontrastmethode ohne jeden Zweifel die besten Voraussetzungen, selbst die kleinsten Veränderungen zu zeigen. Wenn man den Dickdarm von allem festen und flüssigen Inhalt entleert hat und danach eine gleichmäßige, äußerst dünne Kontrastschicht auf die Wand des durch die Luft stark ausgespannten Darmes aufgetragen hat, so muß jede intraluminale Bildung der Darmwand angehören, und jeder von der Darmwand ausgehende polypartige Prozeß als ein in das Lumen hereinragendes, mit Kontrast benetztes Gebilde hervortreten.

Die **Aufgabe** war also:

1. Einen reinen Darm zu erhalten;
2. eine dünne und gleichmäßige Kontrastschicht auf der Darmwand zu erreichen;
3. aus praktischen Gründen eine derartige Technik zu entwickeln, daß die Zeit, die der Patient sich im Röntgenlaboratorium aufhalten mußte, nicht länger als 20 bis 25 Minuten dauerte.

Ich begann darum, die meisten Darmreinigungsmittel und Darmreinigungsmethoden zu prüfen und die Literatur auf diesem Gebiete zu studieren. Ich fand, daß man in Deutschland ein Abführmittel, Exakton, hatte, das direkt auf die Dickdarmwand einwirkte und dadurch bei dem Darm kräftige Kontraktionen auslöste. Meine Versuche mit Exakton (Diacetoxydiphenyl-pyridyl-methan) zeigten aber, daß man mit diesem Mittel nicht in allen Fällen genügende Reinigung erhielt. Ich fand deshalb eine Kombination von Exakton und Gerbsäure. Diese Kombination wird jetzt unter dem Namen **Clysodrast Novum****) hergestellt. Die Resultate wurden gleich viel besser, aber nicht optimal. Der Wandbeschlag war noch nicht völlig gleichmäßig. Da ich dachte, daß dies auf Schleimbildung beruhte, begann ich die Patienten mit Atropin vorzubehandeln. 1 mg per os 30 Minuten vor der Untersuchung.

Weil die Versuche jetzt sehr überzeugend zeigten, daß die Doppelkontrastmethode eine sehr bedeutungsvolle Verbesserung darstellte, mußte man sich fragen, ob es nicht möglich wäre, die Doppelkontrastmethode routinemäßig zu verwenden.

*) Vortrag gehalten in München im Kolloquium der klinisch tätigen Röntgenologen am 25. 2. 1958.

**) Hersteller: A. B. Ferrosan, Malmö, Schweden.

Da wir durch das Präparat Clysodrast Novum auch die Entleerungsfähigkeit des Darmes beherrschen, wurde das ganze Problem nur eine **Organisationsfrage.**

Jeden Tag nehmen wir etwa zehn Dickdarmuntersuchungen vor. Diese sollen zwischen acht und zwölf Uhr in einem Laboratorium gemacht werden. Darum habe ich ein solches für diese Untersuchungen speziell eingerichtet. Es ist mit fünf Toiletten versehen. Ab. 1*) zeigt eine Skizze der gesamten Anlage.

Die Patienten kommen zuerst in eine der drei kleineren Kabinen (A). Sie gehen dann zu dem Zimmer (B), wo sie einen Reinigungseinlauf mit Clysodrast Novum erhalten. Wir haben nämlich gefunden, daß die Reinigungseinläufe nicht auf der Station oder ambulant, sondern in der Röntgenabteilung gemacht werden müssen. Nur so hat man die Sicherheit, eine nahezu vollkommene Darmreinigung zu erhalten. Nach dem Einlauf bekommt der erste Patient eine von den 2 benachbarten Toiletten (C). Während er innerhalb von wenigen Minuten seinen Darm entleert, bekommt der zweite Patient seinen Reinigungseinlauf und die andere Toilette (C). Inzwischen hat der erste Patient im Röntgenlaboratorium seinen ersten Kontrasteinlauf bekommen und er benützt dann seine eigene Toilette (D) nahe der Kabine. Sollte er nach dieser zweiten Entleerung müde sein oder Beschwerden von seiten des Darmes verspüren — und darüber kann man sich ja nicht wundern —, so kann er sich nachher in einer mit einer Ruhestätte versehenen Kabine (E) hinlegen. Dann kommt er zum zweiten Male in das Röntgenlaboratorium und erhält noch einmal einen Kontrasteinlauf mit dem gleichen Mittel, wobei man die Kontrastsäule bis zur Mitte des Colon sigmoideum oder eventuell noch weiter oral gelangen läßt für den Fall, daß das Colon sigmoideum auffallend lang sein sollte und vor allem dann, wenn das Sigma eine Extraschlinge bildet. Darauf wird die Luft unter Drehung des Patienten in den Darm mit Hilfe eines Klysopomp eingeblasen, und dann werden die verschiedenen Bilder aufgenommen. Um hierbei eine hohe Qualität zu bekommen, damit auch die allerkleinsten Veränderungen sichtbar werden können, nimmt man einen Filmfokusabstand von 1,5 Meter. Außerdem soll man, wenn möglich, eine Potter-Bucky-Blende oder einen Lysholmraster verwenden und eine Röntgenröhre mit Feinfokus benutzen.

Seit dem 1. Dezember 1953 bis 1. Februar 1958 haben wir unsere Modifikation der Doppelkontrastmethode routinemäßig verwandt und während dieser Zeit etwa über **8500 Untersuchungen** ausgeführt.

Die Patienten kommen teils aus dem Krankenhaus und teils von den privatpraktizierenden Ärzten in der Stadt. Die meisten Patienten haben Beschwerden von seiten des Dickdarmes gehabt, während die Untersuchung bei anderen nur ein Teil einer großen Durchuntersuchung zum Ausschluß eines malignen Prozesses gewesen ist. Es ist also ein ganz normales Krankengut in völlig verschiedenen Altersstufen.

7271 Patienten wurden untersucht. In Tab. I sind die Patienten nach ihren Lebensjahrzehnten eingeteilt. Wir sehen, daß die meisten Untersuchungen in einem Alter von 30 bis 70 Jahren ausgeführt wurden, und die prozentuelle Anzahl der ermittelten Polypenträger ist ebenfalls vermerkt.

Tabelle I:
Krankengut.

Alter	Anzahl Patienten	Anzahl Polypen	%
— 9	115	21	18,2
10—19	222	20	9
20—29	540	29	5,4
30—39	1 059	76	7,1
40—49	1 490	139	9,3
50—59	1 650	191	11,5
60—69	1 381	200	14,4
70—79	781	108	15
80—	96	11	11,4

In Tab. II wurde eine Einteilung nach der Röntgendiagnose vorgenommen.

Tabelle II:
Krankengut nach der Röntgendiagnose.

Ausgeführte Untersuchungen	8 545
Röntgendiagnose	
Normaler Befund	5 311
Divertikulosis	864
Karzinom	192
Operierte Fälle	213
Fälle mit Polypen	1 195
Verschiedene Fälle	563
Kolitis	207

*) Abb. 1—14 auf der Kunstdruckbeilage, S. 1155 u. S. 1156.

Mit der Doppelkontrastmethode sind die diagnostischen Möglichkeiten zur Erkennung der Kolitis viel größer geworden. Eventuelle organische Veränderungen kann man genau feststellen und die Ausbreitung und die Schwere des Prozesses manchmal exakt bestimmen. Dies bezieht sich besonders auf das Rektum. Es ist dabei sehr wichtig, daß das Rektum von überschüssigem Kontrastmittel befreit und ausreichend mit Luft aufgeblasen wird (Abb. 2).

Patienten mit ulzeröser Kolitis in akutem Stadium werden gewöhnlich nicht zur Röntgenuntersuchung überwiesen, aber dann und wann bekommen wir doch irrtümlicherweise solche Patienten (Abb. 3).

Die größte Bedeutung hat die Dickdarmuntersuchung jedoch zur **Frühdiagnose von Karzinomen,** und gerade auf diesem Gebiete hat sich die Doppelkontrastmethode als besonders wertvoll erwiesen.

Heute sind ja die meisten Forscher der Ansicht, daß ein äußerst intimer Zusammenhang zwischen Adenom und Karzinom besteht. Manche meinen, daß alle Polypen als präkanzeröse Bildungen oder als potentiell bösartig betrachtet werden müssen.

Wenn diese Auffassung richtig ist, würde das radikale Entfernen eines gutartigen Polypen eine wahrhafte Prophylaxe gegen den Dickdarmkrebs bedeuten. Es handelt sich also darum, diese Tumoren entdecken zu können, bevor sie eine maligne Degeneration erfahren haben.

Mit unserer Modifikation hoffen wir, einen Beitrag zur Lösung dieses Problems geleistet zu haben. Wie Tab. III zeigt, waren bereits 15,8% der operierten, von uns diagnostizierten Polypen karzinomatös entartet. Weitere 29,7% waren Präkanzerosen. Diese Ziffern sind von der Zahl der adenomatösen Polypen (222) abgeleitet; bei den restlichen neun Patienten bestand die polypöse Wucherung je dreimal in lymphatischem Gewebe und in Granulationsgewebe. Zwei Patienten hatten ein Karzinoid und einer ein Lipom. Diese neun Patienten sind in der Prozentrechnung der Tab. nicht berücksichtigt.

Tabelle III:
Aufgliederung der Polypenfälle nach postoperativer Histologie.

Anzahl Patienten			7 271
Untersuchungen			8 545
Fälle mit Polypen		795	(10,9%)
Männer	3 360	439	(13,1%)
Frauen	3 911	356	(9,1%)
Operierte Fälle		231	(222)
Karzinom		35	(15,8%)
Präkarzinom		66	(29,7%)

Folglich sind fast die Hälfte der Polypen in Wirklichkeit Karzinome oder präkanzeröse Tumoren gewesen.

Deshalb verwenden wir in Malmö bei dem Gespräch mit den Klinikern nie das Wort „Polyp", weil dieser im allgemeinen als gutartiger Tumor angesehen wird, sondern sprechen von einer polypösen Neubildung oder einem polypösen Tumor. Dieses Wortspiel hat eine größere Bedeutung als man glaubt.

Man unterscheidet im allgemeinen zwischen breitbasigen und gestielten polypösen Bildungen und hat früher geglaubt, daß die gestielten stets benigne waren. Diese Ansicht hat aber neueren Untersuchungen nicht standgehalten. Auch wir diagnostizierten gelegentlich gestielte Polypen, die sich dann als Karzinome erwiesen.

Im Kindesalter beruhen Darmblutungen am häufigsten auf polypösen Neubildungen. Wir haben in einigen Fällen einen spontanen Größenrückgang dieser Gebilde gesehen. Ein Mädchen kam mit fünf Jahren zum ersten Male zu uns. Hierbei zeigte das Röntgenbild eine polypöse Neubildung im Colon descendens (Abb. 4a).

Nach knapp zwei Jahren hatte der Tumor sich deutlich verkleinert (Abb. 4b) und ein weiteres Jahr darauf ist er nur pfefferkorngroß (Abb. 4c). Auch in den beiden nächsten Jahren hielt die Verkleinerung an (Abb. 4d und e), bis der Polyp kaum noch zu sehen war. Bei älteren Patienten haben wir niemals eine solche Rückbildung gesehen.

Beim Antreffen eines polypösen Tumors mit einem Durchmesser von weniger als 10 mm machen wir immer eine Kon-

trolluntersuchung nach drei bis sechs Monaten. Hat sich der Tumor vergrößert, halten wir einen operativen Eingriff für absolut notwendig.

So fanden wir einmal bei der ersten Untersuchung einen Tumor von knapp Kaffeebohnengröße im Colon ascendens; sechs Monate später hat sich der Tumor mindestens verdreifacht (Abb. 5). Außerdem sehen wir eine unregelmäßige äußere Begrenzung. Der Patient wurde jetzt operiert, und man fand ausgeprägte präkanzeröse Veränderungen in dem Tumor.

Wir haben uns deshalb gefragt, ob es nicht ein Anzeichen gibt, das schon bei diesen kleinen Tumoren für Malignität spricht. Ich glaube dies bejahen zu können. Wir haben nämlich oft bei unseren Karzinomen eine Eindellung der Darmwand an der Basis der polypartigen Tumoren zum Lumen hin gefunden. Wahrscheinlich beruht dieser Befund auf beginnender Infiltration. Abb. 6 zeigt hierfür ein Beispiel. Eine 60j. Patientin, die zweimal Blut im Stuhlgang bemerkt hatte, war sehr müde und anämisch. Bei einer auswärts durchgeführten Kolonkontrastuntersuchung hatte man keine pathologische Veränderung gefunden. Die Patientin wurde uns deshalb zur Doppelkontrastuntersuchung überwiesen, wobei wir einen polypösen Tumor mit der vorher erwähnten Eindellung fanden. Wir stellten die Diagnose Karzinom, und die anschließende Operation bestätigte unsere Diagnose.

Für die Bedeutung der Eindellung an der Polypenbasis spricht auch folgender Fall.

Ein 63j. Mann wurde uns wegen Bauchschmerzen zur Magen- und Dickdarmuntersuchung überwiesen. Wir haben den Patienten mehrmals kontrolliert. Wir beobachteten jeweils eine Größenzunahme des oralwärts gelegenen von zwei polypösen Tumoren. Auch die Eindellung der Basis an dem einen Gebilde wurde zunehmend deutlich (Abb. 7). Wir stellten nach dem letzten Bild die Diagnose Karzinom, die auch durch die Operation bestätigt wurde.

Wir halten deshalb diese Veränderung für ein Zeichen einer malignen Entartung und versuchen in jedem Falle, ein Profilbild des polypartigen Tumors zu erhalten. Ist diese Veränderung jedoch nicht vorhanden, kann man natürlich Malignität nicht ausschließen.

Nach unserer Erfahrung ist die Doppelkontrastmethode mit keinem großen **Risiko** belastet. Bei unseren über 8500 Untersuchungen hatten wir nur eine Komplikation. Es handelte sich um einen 63j. Mann mit einem Rektumkarzinom, bei dem wir durch Verletzung der Darmwand ein ungewolltes Pneumoretroperitoneum erhielten. Die von uns verwendeten Darmrohre sind nämlich aus Hartgummi und werden nach häufigem Kochen völlig steif. Man sollte sie daher nur so lange benutzen, als sie wirklich weich sind.

Durch die beschriebene Methode sind viele praktische und theoretische Probleme von großer Bedeutung aufgeworfen worden. Welche Stellung allein die Frühdiagnose des malignen Neoplasma einnimmt, sieht man aus der Krebsstatistik. So sterben jährlich in Schweden etwa 2000 Menschen an Tumoren des Dickdarms. Für England ist die entsprechende Zahl mehr als 15000. In USA schließlich schätzt man die jährliche Sterblichkeit an diesem Leiden auf 17%. Vielleicht gelingt es, durch Verbesserung der Untersuchungsmethodik diese Zahlen zu senken.

Schrifttum: Andrén, L., Frieberg, S. u. Welin, S.: Acta Radiol. 45 (1955), S. 201. — Andrén, L. u. Frieberg, S.: Gastroenterology 31 (1956), S. 566. — Bell, J. C.: Radiology 55 (1950), S. 20. — Christie, AC., Coe, F. O.; Hampton, A. O. a. Wyatt, G. M.: Amer. J. Roentgenol. 63 (1950), S. 657. — Fischer, A. W.: Klin. Wschr. 2 (1923), S. 1595. — Gianturco, C.: Radiology, 55 (1950), S. 27. — Gianturco, C. u. Miller, G. A.: Radiology 60 (1953), S. 496. — Hamilton, J. B.: Amer. J. Roentgenol. 56 (1946), S. 101. — Hodges, P. C.: J. Amer. med. Ass. 153 (1953), S. 1417. — Ledoux-Lebard, R. u. Garcia-Calderon, J.: J. Radiol. Électrol. 17 (1933), S. 429. — MacLaren, J. W., King, J. B. u. Copland, W. A.: Brit. J. Radiol. 28 (1955), S. 285. — MacLaren, J. W., King, J. B. u. Copland, W. A.: Brit. J. Radiol. 30 (1957), S. 223. — Moreton, R. D. u. Yates, Ch. W.: Texas State J. Med. 45 (1949), S. 157. — Rigler, L. u. Eriksen, L. G.: Radiology 26 (1936), S. 6. — Robinson, J. M.: Calif. Med. 81 (1954), S. 321. — Stevenson, C. A.: Surg. Clin. N. Amer. 32 (1952), 1531. — Weber, H.: Amer. J. Roentgenol. 25 (1931), S. 577. — Welin, S.: Fortschr. Röntgenstr. 82 (1955), S. 341. — Welin, S.: Röntgendiagnostik. Ergebnisse 1952—1956. Herausg. Schinz-Glauner-Uehlinger. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1957). — Yates, Ch. W.: Sth med. J. (Bgham., Ala.), 46 (1953), S. 315. — Zdansky, E., Drerler, L. u. Hampel, K.: Radiol. clin. 22 (1953), S. 388.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. Sölve Welin, Allmänna Sjukhus, Malmö, Schweden.

DK 616.345 - 073.755.4

Aus der Med.-Therapeutischen Univ.-Klinik — Hôpital St. Antoine, Paris XII (Vorstand: Prof. Dr. med. *André Lemaire*)

Die Gallensalze in der Therapie

von A. LEMAIRE und E. HOUSSET

Zusammenfassung: Die Gallensalze sind nicht nur Choleretika, sie sind auch Diuretika, sie haben eine antiasthmatische Wirkung, und sie können auch bei der Behandlung von Gefäßerkrankungen nützlich sein.

Nach einer Übersicht über die Toxizität betrachten wir besonders die therapeutischen Möglichkeiten mit Natrium-Dehydrocholat (ND); dabei sind zunächst die Indikationen bei Leber-Gallenleiden wichtig (d. h. bei verzögerten Verlaufsformen von hepatischem Ikterus, bei Gallensteinleiden und bei den Gallendystonien). Als Diuretikum zeigt ND eine potenzierende Wirkung gegenüber Hg-Präparaten; beim Asthma-Anfall wirkt es als Antiallergikum. Besonders wertvoll war uns aber ND durch seine Gefäßwirksamkeit, die von *Klima* und *Beyreder* gefunden worden war; wir hatten z. T. beachtliche Erfolge bei Morbus Raynaud, Akrozyanosen, postphlebitischen Ödemen und Ulcera cruris.

Der Wirkungsmechanismus von ND ist noch recht unbekannt, aber es scheint einen Antikoagulantien-Effekt (Heparinähnlich) zu besitzen, möglicherweise auch einen antisklerotischen Effekt (denn es hat die Fähigkeit, hyperlipämisches Serum wieder klar zu machen).

Summary: Bile salts are not only choleretics but also diuretics, they possess an antiasthmatic effect, and may also be useful in the therapy of vascular diseases.

After a survey on its toxicity the authors mainly deal with the therapeutic possibilities of sodium-dehydrocholate (SD). Important indications are: Firstly the affections of the liver and of gall-bladder (i.e. in cases of protracted hepatic jaundice, of cholelithiasis and of biliary dystonies). Regarding its diuretic effect SD has a potentiating effect on mercury preparations. Its antiallergic effect is evident in cases of asthmatic attacks. The authors hold, however, that the most valuable effect of sodium dehydrocholate concerns its action on the vascular system which was discovered by Klima and Beyreder. In several cases the authors obtained remarkably successful results in the management of Raynaud's disease, acrocyanosis, postphlebitic oedema, and ulcers of the lower leg.

The mode of action of SD is still almost unknown, but it seems to have an anticoagulant effect (similar to heparine), perhaps also an antisclerotic effect (because it is capable of clearing a hyperlipaemic serum).

Die einzige unumstrittene pharmakodynamische Eigenschaft der Gallensalze ist ihre choleretische Wirksamkeit. Dennoch erscheinen auch andere therapeutische Möglichkeiten interessant:

1. Als Diuretikum. Diese Eigenschaft ist schon lange bekannt, wird aber erst durch neuere Arbeiten verständlicher.
2. Als Anti-Asthmatikum, wirksam bei gewissen Anfallsformen.
3. Als gefäßwirksames Medikament.

Die beiden letzten Indikationen wurden erst neuerdings angegeben und waren empirisch gefunden worden: Asthmaanfälle oder gewisse Gefäßleiden waren rasch beeinflußt worden, als eine Bestimmung der Blutumlaufzeit mit Gallensalzen durchgeführt wurde, oder aber, als ein ikterisches Krankheitsbild interkurrent vorkam (nach Abklingen des Ikterus dann wieder rasches Eintreten der früheren Krankheitserscheinungen). Diese neuen Indikationen konnten mit keiner bekannten pharmakologischen Eigenschaft der Gallensalze erklärt werden. Immerhin schien der choleretische Effekt hierbei nicht direkt im Spiel zu sein; insbesondere erfordert die therapeutische Anwendung von Gallensalzen bei Asthma und bei Gefäßleiden eine wesentlich höhere Dosierung, als sie sonst in choleretischer Absicht üblich war, um Wirkungen hervorzurufen. Infolgedessen kommt aus Gründen der Toxizität, von wenig Ausnahmen abgesehen, hier nur die Therapie mit **Natrium-Dehydrocholat** (ND) in Betracht.

Toxikologie und Dosierung der Gallensalze:

Die relative Toxizität der verschiedenen Gallensalze ist hervorragend erforscht (bes. durch *R. Charonnat, D. Bargeton, J. Cottet und A. Varay* [1], welche — nach abnehmender Toxizität — folgende Rangordnung aufgestellt haben):

Natrium-Desoxycholat,
Natrium-Cholat,
Natrium-Glykocholat,
Natrium-Taurocholat,
Natrium-Monodehydrocholat,
Natrium-Dehydrocholat.

Diese Reihenfolge ist von der Mehrzahl der Autoren anerkannt und wurde kürzlich von *Brunke und Calthaml* erneut bestätigt (2). — Weitere Einzelheiten können in den beiden eben erwähnten Arbeiten gefunden werden, sowie bei *Chabrol u. Mitarb.* (3). ND wird vom menschlichen Organismus in hohem Maße vertragen; intravenöse Dosen von 0,5—2 g gelten als geläufig. In den einzelnen Fällen wurden sogar wesentlich höhere Mengen verabreicht, die Rekordziffer erreichten *Marengo und Massimello* (4) mit 6 g pro Dosis.

Wir sind jedoch gegen hohe Dosen, die immerhin **Zwischenfälle** befürchten lassen:

Dabei kann es sich um Kollapszustände oder um Schockzustände (dem anaphylaktischen Schock entsprechend) handeln, worüber *Sanchez und Morris (5)* und *Coggins und Mitarb.* (6) und *Winternitz* (7) eingehender berichteten. — Zwischenfälle traten übrigens fast ausschließlich bei Pat. auf, deren Blutumlaufzeit gemessen werden sollte, was dafür spricht, daß die hier übliche rasche Injektion anzuschuldigen ist.

Erwähnt sei jedoch, daß derartige schwere Nebenwirkungen ganz seltene Ausnahmen sind; die sonst bei ND-Therapie beobachteten Nebenwirkungen sind recht harmlos: Erscheinungen von seiten der Verdauungswege oder aber urtikarielle Reaktionen, welche sofort nach Absetzen der Therapie verschwinden. Nach unseren großen Erfahrungen ist die langsame intravenöse Einspritzung von 10 ccm (innerhalb von 4 bis 5 Min.) bei einer 20%igen Lösung von ND frei von jedem ernstlichen Risiko.

Die therapeutischen Indikationen von Natrium-Dehydrocholat

1. Choleretische Wirkung:

Diese ist zweifellos die bekannteste; wir verdanken sie insbesondere den Arbeiten von *E. Chabrol* und seiner Schule (8). Nach der von diesem Autor vorgeschlagenen Klassifizierung ist ND ein „direktes" Choleretikum: i.v. angewendet, steigert es rasch (in 30—60 Min.) das Volumen der Gallensekretion. Diese Steigerung ist beträchtlich genug, um die Mehrzahl der Autoren zu veranlassen, das ND als den Prototyp eines Choleretikums zum Maßstab gallentreibender Arzneimittel-Wirkungen überhaupt zu erheben.

Nach Auffassung fast aller Autoren ist die so provozierte Cholerese eine Hydrocholerese. (Lediglich *Boyd und Mitarb.* [9] bestreiten dies, nachdem sie bei Hundeversuchen eine beträchtliche Cholerese von nicht verdünnter, der normalen Lebergalle entsprechender Galle fanden. Das besondere Ergebnis dieser Untersuchungen ist aber vielleicht dadurch erklärt, daß hier ND nicht injiziert, sondern per os und in höchsten und langdauernden Dosen gegeben worden war.)

Schließlich steigert das ND auch den Gallendruck: Bei i.v.-Injektion fand *Neubauer* (10) neben der Cholerese eine bedeutende Drucksteigerung, die auch von *Sterner und Mitarb.* (11) nachgewiesen wurde. — Wir glauben, daß diese drucksteigernde Wirksamkeit eine therapeutische Wichtigkeit besitzt: Es ist allgemein anerkannt, daß ND an sich durchaus kein Cholagogon ist und keine Gallenblasen-Kontraktion bewirkt. Durch seine drucksteigernde Eigenschaft ändert es aber doch die Ausscheidung durch die extrahepatischen Gallenwege. Auf diese Tatsache kommen wir noch bei einigen speziellen Indikationen zurück.

Einzelne Indikationen: Von *Chabrol* (3) wurde ND in die Therapie des hartnäckigen „Icterus catarrhalis" eingeführt, und es wurde als wahrscheinlich angesehen, daß der günstige Effekt bei langdauerndem Ikterus hier auf der Cholerese-Wirkung des ND beruht, obwohl *Ivy* (12) experimentell diese Tatsache nicht bekräftigte.

Abgesehen davon, daß heute auch die Berechtigung, vom "Icterus catarrhalis" als einem selbständigen Krankheitsbegriff zu sprechen, stark bezweifelt wird, ist diese Indikation derzeit wenig bedeutungsvoll; seitdem in die Behandlung der Hepatitis das Prednison eingeführt wurde, sind hartnäckige Ikterusbilder eine Rarität geworden.

Die Cholelithiasis blieb eine Domäne für die ND-Behandlung. „La cholérèse améliore un drainage hépatique que les concrétions calculeuses et l'infection modifient fréquemment au cours de la lithiase", erklärte *Chabrol* (3).

Kürzlich hat *J. Paris* (13) über 84 Gallenstein-Fälle berichtet, die er mit Dosen von 1 g ND i.v. behandelte (kombiniert mit Atropin, um die nicht seltenen Schmerzzustände, die unter der Cholerese durch Dehnung der Hauptgallenwege auftreten können, zu lindern).

— Bei Hepatikus-Choledochus-Stein mit Obstruktion, brachte eine Behandlung von 10 Tagen Dauer in 9 von 21 Fällen den Steinabgang und Abklingen des Ikterus. — Bei 60 Fällen von anikterischer Cholelithiasis verloren 14 Kranke ihre Steine (Kontrolle durch i.v.- Cholangiographie).

Auch nach Gallenstein-Operationen bewährte sich ND, wenn Steine übersehen wurden. Darüber berichteten auch *Cole und Mitarb.* (14).

Derartige Berichte erscheinen uns recht interessant; natürlich betreffen sie nur einen Teil der Steinleiden, nämlich Fälle mit Konkrementen, die klein genug sind, um durch den Sphincter Oddi zu passieren. — Die Operationsindikationen ändern sie nicht, und *Paris* unterstreicht auch noch, daß ND nur gegeben werden darf, wenn keine Cholangitis vorliegt und nur während der präoperativen Beobachtungszeit.

Die Dyskinesien der Gallenwege bilden theoretisch keine Indikation für choleretische Therapie. Hier handelt es sich doch um spastische Störungen des extrahepatischen Gallenabflusses. Dennoch zeigten sich eine Reihe solcher Fälle durch ND gebessert (andere freilich verschlechtert).

Dies kann man nur erklären mit den Veränderungen, die der drucksteigernde ND-Effekt im Bereich der extrahepatischen Gallenwege bewirkt. *A. Varay und J. Cottet* (15) haben hierüber Untersuchungen am Menschen angestellt: Unter dem Namen „Épreuve de kinésie biliaire provoquée" kombinierten diese Autoren die Radiomanometrie der Gallenwege mit der i.v.-Injektion von 5—10 ccm ND, (wobei die manometrischen Schwankungen, morphologische Veränderungen und das Spiel der Sphincter beobachtet wurden). Aus diesen Untersuchungen, ebenso wie aus früheren Tierversuchen (2, 16, 17, 18, 19) geht allerdings kein eindeutiges Bild hervor. Zwar ruft ND neben seiner sicheren choleretischen Wirkung zweifellos funktionelle Veränderungen in den extrahepatischen Gallenwegen (einschließlich des Duodenum) hervor; diese Veränderungen sind aber offenbar variabel, je nach der injizierten Dosis und nach individuellen Voraussetzungen. So erklärt sich wohl die Inkonstanz der therapeutischen Resultate bei Gallenwegsdystonien.

2. Diuretische Wirkung:

Die erste Arbeit über diese Eigenschaft des ND stammt aus dem Jahre 1923 von *Neubauer* (20), und mehrere andere Veröffentlichungen folgten (21—23). Ursprünglich glaubte man, die diuretische Wirkung mit der choleretischen Wirkung in Zusammenhang setzen zu können. *Heidenhain* (24) vermutete eine Wirkung auf den Lymphstrom.

Der heutige Kenntnisstand läßt aber eine direkte Nierenwirkung hervortreten. Nachdem schon *Cantarow und Stewart* (25) die Möglichkeit der Erzeugung tubulärer Läsionen beim Tier durch hohe ND-Dosen gezeigt hatten, klärte *Fukuoka* (22) mit Hilfe der modernen Nierenfunktionsprüfungen die ND-Wirkung auf die menschliche Niere: Er zeigte, daß ND weder die Nierendurchblutung noch die Glomerulus-Filtration verändert, sondern eine Verminderung der tubulären Rückresorption bewirkt (bes. für Chloride). *Vogl und Kaiser* (23) konnten nachweisen, daß das Natrium im ND hierbei unwichtig ist, denn auch mit Kalium-Dehydrocholat war dasselbe Ergebnis zu erzielen.

In der praktischen Therapie kann ND entweder allein oder kombiniert mit Hg-Salzen (deren Wirkung dadurch verstärkt wird) verwendet werden.

1. ND mit Hg-Salzen kombiniert ergibt konstant einen **potenzierten Diurese-Effekt,** wie *Bix* (27), *Wergand* (28), *Marengo und Massimello* (29), *Vogl und Kaiser* (23) berichteten. Letztere Autoren stellten übrigens noch fest, daß die Potenzierung nur Quecksilber-Diuretika betrifft und bei anderen Substanzen versagt bleibt.

2. Allein angewendet kann das ND ein wirkungsvolles Diuretikum sein, aber dieser Effekt ist inkonstant. Während einzelne Kranke eindeutig ansprechen, kommt es bei anderen zu keiner Diurese-Steigerung. Das berichten übereinstimmend allle Autoren, wenn auch die Prozentsätze der Erfolge schwanken. Diese Erfolge scheinen entscheidend von der Art der Grundkrankheit bei den Patienten abzuhängen.

Im Fall von feuchter Herzinsuffizienz und besonders bei Leberzirrhose mit Aszites und Ödemen sind die Resultate auch uneinheitlich. Dies ist ein merkwürdiges Phänomen, welches daran denken läßt, daß die Diuresewirkung von ND von komplexen Faktoren abhängt und nicht nur von der alleinigen Änderung der tubulären Rückresorption. Wir haben 14 Zirrhotiker mit Aszites und Ödemen (davon 1 mit Cirrhose cardiaque, die übrigen Alkoholzirrhosen) täglich mit Injektionen von 2 g ND i.v., zehn Tage lang, behandelt. Dabei sahen wir 4 Versager, 6 befriedigende Erfolge (Verdoppelung der Ausscheidung während der Behandlungsdauer); glänzende Erfolge hatten wir viermal, darunter Cirrhose cardiaque (wo geradezu eine polyurische Harnflut in Bewegung kam, mit Ausschwemmung der Ödeme und deutlicher Abnahme des Aszites).

Es ist interessant, diese Wirkung bei Zirrhotikern mit gewissen neueren Arbeiten zu vergleichen. *M. Monzen* (30) und *Z. Kobayashi* (31) sahen bei der Maus, daß einzelne Gallensalze, darunter ND als lipotrope Faktoren wirken und die experimentelle Leberverfettung (durch Tetrachlor-Kohlenstoff, diätetische Maßnahmen, ACTH und teilweise Hepatektomie) hintanhalten.

Sollten diese Ergebnisse weitere Bestätigungen finden, so ist dies u. E. ein Argument mehr, ND bei Zirrhose zu verabreichen (insbes. dann, wenn eine Kontraindikation für die nunmehr klassische Prednison-Therapie vorliegt).

(Schluß folgt)

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. A. Lemaire u. Dr. med. E. Housset, Hôpital St. Antoine, Paris XII.

DK 615.742.1

Aus der Klinik für Stoffwechselkrankheiten im Cantacuzino-Krankenhaus Bukarest (Direktor: Prof. Dr. med. *I. Pavel*)

Die Ätiopathogenese und die Prophylaxe der chronischen gallensteinfreien Gallenblasenentzündung

von I. PAVEL und S. CAMPEANU

Zusammenfassung: In ihrem Versuch von Synthese der Ätiopathogenese der Gallenblasenentzündung zeigen die Verff., daß, um eine chronische Gallenblasenentzündung zu erzeugen, die Gallenblase erst der Sitz funktioneller hypertonischer Störungen sein muß. Die meisten Störungen sind die Folgen der durch Reizung gebildeten Reflexe aus dem Verdauungsweg, sei dies als Folge einer schlechten Zubereitung der Speisen (Schmelzfette und Einbrenne), sei es als Folge einer schon festgestellten Krankheit (Blinddarmentzündung, Typhlitis, Magenulkus, Dysfunktion der Ovarien, etz.), sei es endlich als Folge einer allergischen Störung. Der physiopathologische Mechanismus, der zur Einsetzung der funktionellen dyskinetischen hypertonischen Störung führt, wird beschrieben.

Auf dem Boden dauernder oder oft wiederholter funktioneller hypertonischer Störungen fehlt zur Gallenblaseninfektion nur noch das Auftreten des infektiösen Faktors. Dieser kann sich durch verschiedene Wege einführen, besonders wenn der Darm erkrankt ist, z. B. Typhlitis und Obstipation.

Die Erforschung der Rolle großer Konzentrationen von biliären Salzen in der Genese der Gallenblasenentzündung ergab noch einen dritten dyskrin-hepatischen Faktor.

Die drei Pfeiler der Pathogenese der Gallenblasenentzündung: der funktionelle, der infektiöse und der dyskrin-hepatische Faktor, können auch Varianten enthalten, welche erörtert werden.

Es werden individuelle und auch die ganze Bevölkerung betreffende prophylaktische Maßnahmen vorgeschlagen.

Summary: The authors attempt to give a synthesis of the etiopathogenesis of cholecystitis and point out that before a chronic cholecystitis can develop the gall-bladder must first be the site of a functional hypertonic disturbance. Most disturbances are the consequence of reflexes formed by irritation originating in the gastrointestinal tract due either to badly prepared food or inferior fats, or as the consequence of an already diagnosed illness (appendicitis, typhlitis, gastric ulcer, dysfunction of the ovaries etc.), or due eventually to an allergic disturbance.

On the basis of continuous or often repeated functional hypertonic disturbances only the occurence of the infectious factor gives rise to an infection of the gall-bladder. This can encroach by various pathways, especially when the intestine is diseased, e.g. typhlitis and constipation.

A study of the role of large concentrations of biliary salts in the genesis of cholecystitis revealed a third discrin-hepatic factor.

The three rudiments of the pathogenesis of cholecystitis: the functional, infectious, and endocrine may also contain variations which are discussed.

Preventive measures for individual therapy and for therapy of the entire population are suggested.

Die gegenwärtige große Ausbreitung der gallensteinfreien Gallenblasenentzündung hängt ohne Zweifel von vielen Ursachen ab. Zunächst von den Fortschritten der diagnostischen Kunst. An zweiter Stelle, von der schnellen Ausbreitung der kollektiven Ernährung, besonders in den Ländern, wo die Industrialisierung einem beschleunigenden Rhythmus gehorcht.

Über die Pathogenese der Krankheit wissen wir nicht viel und es genügt, die klassischen Abhandlungen sowie die Auflagen unseres Buches (1) zu durchblättern, um die Dürftigkeit unserer Kenntnisse sowie das Fehlen irgendwelcher Erklärungsversuche zu erkennen.

Die Theorien, die wir mit *Chiray* vor einem Vierteljahrhundert aufgebaut hatten, können heute den Leser nur noch enttäuschen. In der Tat, obwohl einige von ihnen auf Erfahrung zu beruhen scheinen, ist es doch klar, daß sie weit davon entfernt sind, mit den klinischen Tatsachen übereinzustimmen. Wir möchten in diesem Zusammenhang anführen, daß keiner der Erklärungsversuche das Erscheinen der Gallenblasenentzündung als Folge einer langen Verdauungsstörung infolge schlecht zubereiteter Speisen berücksichtigt, obwohl dieser ätiologische Umstand bei weitem der häufigste ist. — Wir möchten noch bemerken, daß der durch die Beschreibung der funktionellen Störungen der Gallenblase und der Gallenwege erzeugte Fortschritt nicht genügend ausgenützt worden ist, um das Geheimnis der Physiopathologie der chronischen Gallenblasenentzündung zu entschleiern. Im folgenden wollen wir versuchen, dieses Problem, von welchem die Prophylaxe einer der verbreitetsten Krankheiten unserer Zeit abhängt, zu erläutern. Zu diesem Zwecke werden wir, ohne die klassischen Theorien wieder aufzuzählen, und indem wir mit der klinischen Beobachtung anfangen, integrieren, ergänzen und abändern, was die Erfahrung sowie die klassischen und persönlichen Beobachtungen bis heute ergeben haben.

1. Es ist anerkannt, daß eine akute Gallenblasenentzündung chronisch werden kann. Das ist z. B. der Fall bei den Gallenblasenentzündungen, die aus einem akuten Schub während einer Bakteriämie persistieren (wie z. B. beim Abdominaltyphus) oder bei jenen Entzündungen, die in torpider Weise während einer Sepsis beginnen.

Wir betreten umstrittenes Gebiet, sobald es sich darum handelt festzustellen, welcher Keim am häufigsten angetroffen wird und auf welchem Weg die Galleninfektion, im Verlaufe einer allgemeinen Infektion, entsteht.

Zahllose Arbeiten wurden der Bakteriologie der Gallenblasenentzündung gewidmet. Es wurde versucht, den Erreger durch Kulturen der Galle, der Gallenblasenwand und insbesondere der submukösen Schichten abzusondern, um die Wirkung von Bactericidin zu verhindern. Man ist dazu gelangt, in verschiedenen Proportionen eine Unzahl von Keimen heranzuzüchten, den Kolibazillus, den Staphylokokkus, das Bact. paratyphi, den Streptokokkus, die Gram-positiven Bazillen und Diplokokken, Bacillus proteus, Bac. typhicus, Clostridium Welchii, Salmonella enteritidis, Bac. pyocyaneus.

Andere Untersuchungen betrafen den Zutrittsweg dieser verschiedenen Erreger zur Gallenblase. Man hat den kanalikulären aufsteigenden Weg erwähnt, den hämatogenen Gallenweg über die Leber, der unter dem Namen „absteigender Weg" bekannt ist und endlich den unmittelbaren hämatogenen Weg. Als man, andererseits, die Verbindung der chronischen Krankheiten des appendikulo-zoekalen Gebietes mit der Gallenblase deuten wollte, schlug man die Theorie des lymphatischen Weges mit rückläufigem Kreislauf, wie auch die gemischte hämatogene und lymphatische Theorie vor. Das klinische Zusammentreffen: Entzündung der Adnexe durch den Gonokokkus — Gallenblasenentzündung *(Hugh, Claudian u. Florian)*, hat uns dazu geführt, einen hinter dem Bauchfell gelegenen Weg der Infektion anzunehmen, mit unmittelbarer Ausdehnung der Adnexinfektion bis zum Bauchfell und zur peri-hepatischen Loge.

Wenn man aber diese letzte Theorie beiseite läßt, und wenn die Ausscheidung durch die Galle und die Kontamination der Gallenblasengalle festgestellte Tatsachen sind, ist die nachfolgende **Infektion der Gallenblasenwand** viel weniger klar. Experimentell erfolgt sie nur, wenn man eine Unterbindung des Gallenblasenganges durchführt! Diese Tatsache allein ist imstande, die Aufeinanderfolge der Phänomene, die zur Gallenblasenentzündung führen, ganz und gar zu ändern.

2. Die schlechte Zubereitung der Speisen mit Schmelzfetten und Einbrenne („Mehlschwitze") ist, unserer Meinung nach, der wichtigste und meistverbreitete ätiologische Faktor, obwohl er in den klassischen und neuen Abhandlungen sowohl wie in der ärztlichen Literatur im allgemeinen unerkannt bleibt[1]). Die schnelle Verbreitung der kollektiven Ernährung mit Schmelzfetten und Einbrenne im Überfluß hat die Gallenblasenentzündung in Erscheinung treten lassen und hat eine Massenerfahrung dargestellt, die den klinischen Eindruck über die ätiologische Rolle der schlechten Zubereitung der Gerichte bestätigt.

Aber, obwohl es als zweifelsfrei scheint, daß diese letztere den hauptsächlichen ätiologischen Faktor der chronischen gallensteinfreien Gallenblaseninfektion darstellt, ist ihre Wirkungsweise sehr schwer zu erklären, wenn man sich nur auf die klassischen Voraussetzungen beschränkt. So ist es gewiß, daß Schmelzfette und Einbrenne nicht als Vektoren von infektiösen Keimen wirken. Es ist andererseits sicher, daß die Gallenblasenkolik[2]), die durch die kulinarischen Präparate erzeugt wird, nicht mit dem Anfang der Krankheiten zusammenfällt. Es ist eher möglich, daß sie den klinischen Anfangsanblick einer Krankheit bildet, die sich allmählich gebildet hat. Könnte man vermuten, daß der wirkliche Anfang der Gallenblasenentzündung infektiöser Art sei? Wir glauben es nicht.

Die Beobachtungen vieler Fälle von Gallenblasenentzündungen, die bei Gemeinschaftsverpflegung auftraten, treibt uns dazu, in anderer Richtung zu suchen: Wir glauben, daß die Gallenblasenstörungen erst hypertonisch-funktioneller Art sind und nur später organisch werden. Folgende physiopathologische Verkettung von Tatsachen nehmen wir hier an: Oft eingenommene Schmelzfette und Einbrenne führen allmählich zur Erregung der Magenschleimhaut und dauernder krampfhafter Zusammenziehung der Pylorusmuskulatur (Pylorospasmus). Diese reizerweckende und schlecht verdaubare Nahrung führt gleichzeitig zur Hemmung der peptischen Magensekretion. Diese Wirkung ist um so schädlicher, wenn die Schleimhaut schon durch vorherige Übertretungen der Hygiene empfindlich geworden ist. Einige Zeit nach der regelmäßigen Einnahme von Gerichten, die mit Schmelzfetten und Einbrenne hergestellt sind, fängt die immer mehr gereizte Wand des Magens an, **viszero-viszerale Reflexe** zu erzeugen.

Der Gallenblasenapparat ist das von Reflexen gastrischen Ursprungs meist betroffene Organ. Daraus ergibt sich öfters eine Gallenblasenkolik, die auf einer, durch den Krampf des Sphinkters des Gallenhalses erzeugten, starken Verzerrung des Gallenblasenmuskels beruht. Der Krampf hört auf, wenn der Kranke, unter der Einwirkung des Schmerzes, zu brechen anfängt. — Man findet eine Bestätigung der Hypothese, wenn man die ganze, unverdaute Speise in dem Auswurf wiederfindet. Diese Tatsache zeigt, daß der Pylorus verschlossen und daß die Magensekretion aufgehoben war. Es bleibt also kein Zweifel über den gastrischen Ursprung des krankhaften Reflexes und der alimentären Ursachen, die ihn auslösten. Als Folge der Anstrengung des Erbrechens und der Erschöpfung, die sie mit sich bringt, hört der Krampf des Gallenblasenhalses und des Oddi-Sphinkters auf (oder dieser ist durch den intra-abdominalen Druck überwunden). Die Gallenentladung und biliäres Erbrechen, die den Kranken erleichtern, bestätigen noch einmal unsere Hypothese, daß (trotz der fetten Speise) der Abfluß der Galle nicht erfolgen konnte, weil er durch die starke Hypertonie einer der beiden Gallensphinkter, des von *Lutkens* oder des von *Oddi*, blockiert war.

Die gastrovesikulären pathologischen Reflexe sind seit langer Zeit in der Klinik bekannt, und sie wurden neuerdings durch die experimentellen Forschungen von *Mallet-Guy u. Mitarbeiter* (2) und von *Nava u. Mitarbeiter* (3) bestätigt. — Diese Autoren haben bemerkt, daß bei Kranken, die Träger von gastrischen, hypersekretorischen Magenstörungen oder Träger von ulzeröser Krankheit sind, die ergänzende klinische Untersuchung Dyskinesien hypertonischen Typs der oben erwähnten Sphinkteren und, seltener, eine Hyperkinesie der Gallenblase feststellen läßt. Im Gegenteil erwähnen *Nava u. Mitarbeiter* bei den hyposekretorischen Magenstörungen das Vorhandensein einer Gallenstockung.

[1]) Die schlechte Zubereitung der Nahrungsmittel ist hier nur in dem Sinne erwähnt, als es sich um Faktoren, die eine Gallensteinkolik erzeugen können, handelt.

[2]) Die Gallensteinkolik ist nicht unbedingt an die Anwesenheit von Steinen gebunden. Sie kann in Gallenblasen ohne Lithiasis vorkommen. Deswegen finden wir es angebracht, den Ausdruck „Gallenblasenkolik" zu gebrauchen.

Bezüglich der Verkettung **funktionelle Störungserscheinungen der chronischen Gallenblasenentzündung,** möchten wir daran erinnern, daß die hypertonischen Dyskinesien erfahrungsgemäß diejenigen sind, die am häufigsten die Infektion der Gallenwand begleiten. So erwirkt die durch die schlechte Zubereitung der Speisen täglich wiederholte funktionelle Störung, daß der durch Schmelzfette und Einbrenne verursachte Reiz die Infektion der Gallenwand ermöglicht, indem sie in gewissem Maße die hypertonische Gallenstockung aufrechterhält (und das erinnert an die experimentelle Tatsache, wonach eine infizierte Galle nur dann in die Gallenblasenwand eindringt, wenn der Gallenblasengang blockiert ist).

Wir glauben ebenfalls, daß es eine funktionelle Auffassung gibt, um die ätiologische Rolle anderer Verdauungsstörungen in der Erscheinung chronischer Gallenblasenentzündungen in Erwägung zu ziehen. Die klassische morbide Vereinigung der Appendikulo-Typhlitis einerseits und der Gallenblasenentzündung andererseits finden eine ähnliche Erklärung. — Wir haben schon gesehen, daß ein Keimbefall in der Galle nur dann für die Gallenblasenwand pathogen ist, wenn sich ein Hindernis in dem Gallenblasengang befindet. Es gibt aber beim Menschen funktionelle Hindernisse zöko-appendikulären Ursprungs, auf der Höhe der Gallensphinkteren. Der viszero-viszerale Reflex, mit zöko-appendikulärem Ausgangspunkt und biliärem Ankunftspunkt ist heute wohlbekannt. *Gorskova* (4) hatte schon gezeigt, daß die Reizung der Mechanorezeptoren des iliozökalen Gebietes, im größten Teil der Fälle, eine intensive Verminderung des Durchgangs der Galle zum Darm verursacht. Derselbe Autor hatte gezeigt, daß langdauernde eitrige Prozesse in der iliozökalen Gegend eine Aufhebung des Gallenzustroms zum Darm erzeugen, als Folge des üblichen alimentären Reizes. *Saragea u. Foni* (5) haben auf die Rolle des Kolons (im ilio-zökalen und rektalen Gebiet) in der Entstehung der pathogenen Reflexe verwiesen. Wir glauben, daß es sich eher um eine Hemmung des Gallenblasenabflusses durch Krämpfe der Gallensphinkter handelt. Während einer akuten zöko-appendikulären Krise ist es also leicht, sich vorzustellen, daß viszero-viszerale Reflexe Hypertonien und sogar Krämpfe am Sphinkter Oddi und noch mehr am Sphinkter Lutkens erzeugen können, die in dieser Weise eine hypertonische Stase in der Gallenblase aufrechterhalten. Unter diesen Umständen findet die Zufuhr der auf hämato-portalem oder auf allgemeinem oder aber auf lymphatischem Wege infizierten hepatischen Galle die erforderlichen Bedingungen, und zwar: Infektion der Galle in einer gestauten Gallenblase, durch Hindernis im Zystikus.

Die Hypertonie der Gallenblase und sogar der Gallensphinkter kann durch allergische Sensibilisierung erfolgen. *M. Chiray, L. Justin-Besançon, Ch. Debray und Mme Bourgeois* (6) haben die auslösende Rolle gewisser anaphylaktischen Reaktionen gegenüber der Gallenblase (an Hand der isolierten Blase eines durch Pferdeserum sensibilisierten Kaninchens) experimentell bewiesen. Die Anwendung des Antigens „in vitro" verursacht eine brutale, intensive Kontraktion der Blase (eine wahre Tetanisierung während 30 Minuten und noch länger), die nicht wiederholbar ist. Wir kennen aber auch aus der Klinik die durch Injektionen von Serum verursachte Gallenblasenkolik. In einem sehr verwandten Gebiete haben ihrerseits *Micheles u. Mitarbeiter* (7), indem sie cholezystographisch Patienten beobachtet haben, die an allergischen Phänomenen und Gallenblasenstörung litten, eine brutale Kontraktion der Gallenblase nach Aufnahme des unverträglichen Nahrungsmittels festgestellt.

Die Kontraktion kann aber auch gleichzeitig auf den Oddi-Sphinkter übergreifen. In diesem Falle kann die Entleerung nicht mehr stattfinden *(Deissler u. Higgins)* (8). In der Klinik wurde, außer der auslösenden Rolle von Sera oder Impfstoffen und der gegenwirkenden Nahrungsmittel bei der Gallenblasenkolik *(Pascual u. Ramos, Gutman R. Alvarez, de Muro u. A. Ficari, Alessandrini),* von Autoren wie *Schottmüller* (9) und *Fahr* die bakterien-allergische Ätiologie für skarlatinöse oder dysenterische Gallenblasenentzündungen, und wie *Stockinger* (10) für diejenigen Entzündungen, die zwei bis vier Monate dem infektiösen Ikterus folgen, angegeben. Nach der Ansicht jenes Verfassers kann sich zu den allergischen Umbildungen, die im Innern der Galle hervorgerufen werden, ein infektiöser Prozeß gesellen. Um die Pathogenese zu verdeutlichen, fügen wir hinzu, daß *Walzer u. Mitarbeiter* beim Affen sowie *Albot* (11) *u. Mitarbeiter* beim Menschen eine Bestätigung dieser Hypothese in der Infiltration von eosinophilen Zellen in die Gallenblasenwand gefunden zu haben glaubten. Im manchen Fällen hat man die Eosinophilen in dem Schleim der Gallenblase gefunden (12).

Divella (13) stellt sogar bei Hervorrufung eines *Sanarelli-Schwarzman-Phänomens* in der Wand der Gallenblase entzündliche Phänomene fest, die bei Vergleichstieren fehlen. Alle diese Tatsachen weisen darauf hin, daß eine Gallenblasenentzündung durch eine allergische Reaktion hervorgerufen werden kann und daß deren hauptsächlich dyskinetische Wirkung auch eine lokale Entzündung erzeugen kann, vorausgesetzt, daß eine vorherige Sensibilisierung vorhanden war.

Wirken die emulgierten, mit Ei vorbereiteten Saucen — die Mayonnaisen — wohl als sensibilisierende Nahrungsmittel oder durch einen Mechanismus (ähnlich den Schmelzfetten und Einbrennen, welche einem schon kranken Magen oder einer dyskinetischen Gallenblase, die im Begriff ist, eine chronische Gallenblasenentzündung zu entwickeln, zugeführt werden)? Beide Möglichkeiten müssen erwogen werden, wenn man sich erinnert, daß diese Kranken teilweise sehr gut das nicht emulgierte Ei vertragen, so wie zum Beispiel in der *Boyden*-Mahlzeit.

3. Außer der funktionellen dyskinetischen Störung und dem infektiösen Faktor scheint noch ein dritter Faktor nötig, der mit den ersten zwei zusammenfallen muß: Nachdem man in vielen Fällen **Lipase und Trypsin** in der Galle des Gallenganges festgestellt hat, wurde ihre mögliche Rolle in der Physiopathologie der Gallenblasenentzündung experimentell untersucht.

Andrews u. Mitarbeiter (14) zeigen, daß, als Folge von Injektionen mit Pankreassaft in die Gallenblase von Hunden, Abweichungen in dem Verhältnis Gallensalze/Cholesterol eintreten. *Branch* (15) beweist, daß es unmöglich ist, experimentell eine chronische Gallenblasenentzündung hervorzurufen, wenn der Inhalt an biliären Salzen in der Gallenblase sich unter 70% des normalen Spiegels befindet.

Man hat also das Ergebnis erhalten, daß (wenigstens für einen Teil der Gallenblasenentzündungen) der Pankreassaft und die Gallensalze schädliche Stoffe sind, weil doch die bakterielle Infektion von der Gegenwart des ersten und der Konzentration der zweiten abhängt.

Natürlich können die drei Hauptpfeiler — der funktionelle, der infektiöse und der dyskrinische — der Pathogenese der chronischen Gallenblasenentzündung auch Abarten vorweisen. So können die hypertonischen reflektorischen Dyskinesien durch Mißbildungen des Zystikus, die die Entleerung der Gallenblase verhindern, ersetzt werden.

Die Prädominanz der Gallenblasenentzündungen bei Frauen kann durch hypertonische Dyskinesien, die auf Hyperoestrogenie gewisser Dysovarien, chronische Obstipation und endlich auf hepato-vesikuläre Dyskrinie (während der Schwangerschaft) zurückgehen, erklärt werden.

Hingegen ist die relative Seltenheit der Gallenblasenentzündung beim Mann (trotz Häufigkeit der Ulkus-Krankheit) einem stärkeren endokrinen Gleichgewicht zu verdanken sowie der Seltenheit der Obstipation (und vielleicht der Hyperchlorhydrie des Magensaftes), die das übertriebene mikrobielle Wuchern bis in die höheren Gebiete des Dünndarms verhindert.

Die akuten primären Gallenblasenentzündungen scheinen in dieser komplexen Ätiologie eine Ausnahme zu bilden. Sie sind nur das Ergebnis einer massiven Infektion der Gallenwand.

Prophylaxe: In Anbetracht der großen Häufigkeit dieser Krankheit sind prophylaktische Maßnahmen unbedingt nötig.

Auf Grund der Ätiopathogenese, die wir hier beschrieben haben, können wir heute solche Maßnahmen vorschlagen, welche, wenn auch von ungleichem Wert, in toto doch eine große allgemeine Wirkung besitzen.

In erster Linie muß man den Kampf gegen die schädlichen Reflexe digestiven Ursprungs betrachten, welche hypertonische Dyskinesien verursachen und aufrechterhalten. Der Kampf gegen schlecht zubereitete Speisen scheint eine der wichtigsten Maßnahmen. Er muß sich auf die ganze Bevölkerung erstrecken. Kurz gefaßt handelt es sich um die Ablehnung von Schmelzfetten und Einbrenne. Ein organisiertes Handeln, das als erstes Ziel die Betriebskantinen und die Kollektivverpflegung im allgemeinen betrifft, muß mit Methode und Hartnäckigkeit geführt werden. Aufklärungsvorträge sollten Rezepte von diätetisch einwandfreien Saucen geben, um die Schmelzbutter und Einbrenne auch in der Familienküche zu ersetzen. Wir sind überzeugt, daß, so aufgefaßt, dieser Versuch dazu beitragen wird, die Zahl der Gallenblasenentzündungen herabzusetzen.

Wegen der Weite des Problems, der großen Zahl der Köche, die wieder qualifiziert werden müssen, und der beschränkten Zahl der Diätetikerinnen schlugen wir vor, den Köchen der Kantinen eine kurze Lehrzeit bei der Diätetikerin des nächsten Krankenhauses vorzuschreiben. Diese wird ihnen beibringen, die schlechten kulinarischen Zubereitungen zu vermeiden.

Mit *R. Visinesco* haben wir das minimal nötige Programm festgelegt (16).

Man könnte auch die Diätetikerinnen beauftragen, eine oder mehrere benachbarte Kantinen zu beaufsichtigen oder als Ratgeberinnen in diesen Kantinen zu arbeiten. Eine ähnliche Lösung wäre auch für die landwirtschaftlichen kollektiven Kantinen wünschenswert, bevor die Krankheit, die bis jetzt die Bauernschaft im allgemeinen verschont hat, sie auch erreicht.

Die Wirksamkeit der strengen Diät und überhaupt der Einschränkung von Fett, also von Schmelzbutter und Einbrenne, ist u. E. auch bewiesen worden durch das von *Douthwaite* (17) registrierte starke Absinken der Zahl der nichtsteinbildenden Gallenblasenentzündungen vor dem Kriege.

Eine akute Gallenblasenentzündung muß sehr sorgfältig behandelt werden und ihre Rekonvaleszenz muß verlängert werden, was Darmhygiene und Diätetik betrifft, um ein chronisches Leiden zu vermeiden.

Bei Frauen muß das endokrine Gleichgewicht, das immer beaufsichtigt werden sollte, noch strenger überwacht werden, wenn Störungen im rechten Hypochondrium das des endokrinen Gleichgewichts begleiten.

Schrifttum: 1. Chiray, M. u. Pavel, I.: La vésicule biliaire et ses voies d'excrétion. II-ème Edit. un vol. 860 p. Masson et C-ie Edits. 1936. 2. Mallet, Guy, Blondet: Bull Ass. Et. Foie. (1949), 9, S. 63. — 3. Nava, Campa, P. P. u. Verde, A. M.: Gastroenterologia, 85 (1956), 5/6, S. 290. — 4. Gorskova, S. M.: Arhiv. biologitcheskih nauk 1939 — IV Ed. 2. — 5. Saragea, M., Foni, I.: Cercetari de fiziologie şi fiziopatologie hepato-biliară. Bucureşti 1955, Edit. Acad. R. P. R. — 6. Chiray, M., Justin-Besançon, L., Debray, Ch. et Bourgeois, Mme.: Réactions anaphylactique de la vésicule biliaire. Rev. Foie. (1943), t. II. S. 21—26. — 7. Micheles, H. u. Rappaport, B. Z.: Allergie de la vésicule biliaire étudiée par l'épreuve de Graham-Cole et l'indice leucopénique. Amer. J. Dig. Dis. t. VII. S. 238—241. — 8. Deissler et Higgins: Extrahepatic Biliary Tract during Anaphylaxis. Amer. J. Physiol. (1935), 112, S. 3. — 9. Schottmüller, H.: Klin. Wschr. (1941), 10, S. 17. — 10. Stockinger: Dtsch. med. Wschr., 33/34, S. 147. — 11. Albot, Poilleux, Olivier, Libaude et Cascarigny: Les cholécystites eosinophyles. Presse Méd. (1949), 39, S. 558. — 12. Kapps, H.: Aetiologie und Pathogenese der Cholecystitis in II Congr. Europeo de Assoc. Nac. de Gastroenterologia. Madrid 3—7 Mayo 1950 Ponencias, S. 113—158. — 13. Divella, R.: Clinica (1940), 6, S. 330. — 14. Andrews, E., Goff, M. u. Mednina, L.: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 29 (1932), S. 1091. — 15. Branch C. F.: New Engl. J. Med., 201 (1929), S. 308. — 16. Pavel, I. et Vişinesco, R.: Programme d'instruction des cuisiniers en vue de l'alimentation diet. dans les cantines ouvrières. Diététique et Nutr. (1956), 2, S. 27; La dietetica en las cantinas obreras. IV jornadas de Dietetica. Madrid Sept 1957. — 17. Douthwaite, A. H.: The medical tratement of chronic-cholecystitis in II Congr. Europ. de Asoc. Nac de Gastroenterologia. Madrid 3—7 Mayo 1950. Ponencias. S. 282—298.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. J. Pavel und Dr. med. S. Campeanu, Klinik für Stoffwechselkrankheiten im Cantacuzino-Krankenhaus, Bukarest.

DK 616.366 - 002.2 - 02 - 084

Aus der Universitäts-Frauenklinik Izmir/Türkei (Direktor: Privatdozent Dr. med. habil. *H. Tavmergen)*

Der Gewebsfaktor im Wasser- und Proteinhaushalt des schwangeren Organismus

von H. TAVMERGEN

Zusammenfassung: Zunächst wurden die schwangerschaftstypischen Bindegewebsveränderungen auf Grund der heutigen Vorstellungen betr. Feinstruktur und Wasserhaushalt des Koriums referiert. Eigene Bestimmungen der Quaddelresorptionszeit (QRZ) an dem eingangs genannten Schwangerengut bestätigen die gesetzmäßige Verkürzung der QRZ im Laufe der normalen Schwangerschaft. Es schließt sich daran eine Diskussion des Mechanismus der QRZ.

Summary: The author reports on present concepts of the typical alterations of tissue during pregnancy, their histological structure, and the water-household of the corium. Own studies regarding the determination of the absorption time of a wheal in pregnant women confirm the regular abbreviations of this wheal absorption time during the course of normal pregnancy. Finally, the mechanism of the wheal absorption time is discussed.

Wie allgemein bekannt, spielen die Wechselbeziehungen zwischen peripheren Kapillaren und dem Bindegewebe eine wichtige Rolle, da sie im Mittelpunkt von verschiedenen physiologischen Vorgängen stehen. Hier sind vorläufig noch nicht faßbare vitale Kräfte des zellulär- oder membranbedingten Austausches von großer Bedeutung, und selbst der Einfluß bekannter Faktoren für Physiologie und Pathologie des Gefäß-Bindegewebssystems ist im einzelnen schwer abzuschätzen.

Bevor auf unsere eigenen Untersuchungen eingegangen wird, sei ein kurzer Überblick über den derzeitigen Stand der Kenntnisse bzw. Ansichten über Feinstruktur, Physiologie und Pathophysiologie des Bindegewebes gegeben.

1. Die Feinstruktur des Bindegewebes[1]).

Der mikroskopisch durch die seit jeher bekannten histologischen Farbstoffe sichtbar werdende, in gewissem Sinne für die Grobstruktur wichtigste Bestandteil des Bindegewebes (BG) ist das fibrilläre System, das aus trypsinresistentem, aber pH-Einflüssen usw. zugänglichem Kollagen besteht. Die die Elastizität bzw. Formbeständigkeit bedingende Elastika kann ebenso wie das sog. Retikulin hier außer acht bleiben. Von entscheidender Wichtigkeit ist jedoch die sogenannte (mesenchymal) „amorphe" Grundsubstanz, die erst seit

[1]) Soweit keine Autoren genannt sind, sind die Angaben aus Rothmann: „Physiology a. Biochemistry of the skin (Chicago 1954)" entnommen.

wenigen Jahrzehnten Gegenstand eingehender Forschung geworden ist. Sie besteht aus den Mukopolysacchariden:

a) Hyaluronsäure = Acetylglukosamin-Glukuronsäure-Polymerisate und b) (Hyaluronidase-resistenter) Chondroitin-Schwefelsäure, d. h. entsprechenden Polymerisaten mit Chondrosamin. Zweifellos enthält das Bindegewebe aber auch Eiweiße nicht gerüstartiger Natur, die zum Teil als „Präkollagene" zwar extrahierbar, aber auch in vitro zur Bildung fibrillärer Strukturen fähig sein sollen *(Orekhovich)*, indem sie sich in umstrittenem Ausmaß unter physiologischen Bedingungen mit den genannten Mukopolysacchariden zu jedenfalls recht lockeren Polysaccharid-Proteinkomplexen zusammenfügen. Daneben dürfte es aber auch freie Eiweiße im BG geben, jedenfalls fand *Ropes* elektrophoretisch in der Synovialflüssigkeit neben schnell wandernden Polysacchariden Albumine und Globuline. Für das Bindegewebe der Haut, das hier allein zur Diskussion steht, ist die Extrahierbarkeit von ca. 2% Eiweiß unter schonenden Bedingungen und deren elektrophoretisch den Serum-Eiweißkörpern weitgehend entsprechende Zusammensetzung von Bedeutung *(Spier, Röckl, Pascher)*. Es sei darauf hingewiesen, daß in der Lederindustrie trypsinabbaubare Eiweiße in dem Korium der betr. Tiere ebenfalls zu ca. 2% gefunden werden (s. *Graßmann)*. Sie werden bei der Lederbereitung entfernt, da nur die reine Fibrillenstruktur das Leder ergibt. Auch *Dorfman* (s. Aufstellung) rechnet offenbar mit serumanalogen Gewebseiweißen:

1. Aus dem Blut stammende Substanzen:
   Wasser, Ionen, Glukose usw., Blut-Eiweiße, Sonstiges.
2. Stoffwechselprodukte der parenchymatösen Zellen sowie
3. des Bindegewebes selbst:
   a) Fibrilläre Strukturen, eingebettet in Grundsubstanz:
      Kollagen — Elastin — Retikulin
   b) Mukopolysaccharide (MPS)
      1. Chondroitinschwefelsäure
      2. Hyaluronsäure
      3. MPS-Eiweißkomplexe
      4. Sonstiges (?)
   c) Lösliche Proteine
      1. Präkollagen
      2. Andere (?)

Bestandteile des Bindegewebes nach *Dorfman*.

Bemerkungen zu themabezüglichen Eigenschaften einiger Einzelbestandteile des BG:

1. Kollagen: Dieses Skleroprotein macht ca. 72% des Trokkengewichtes der Haut aus, es kann bei sauren und alkalischen pH-Werten sowie in Neutralsalzlösungen hochgradige Quellungserscheinungen zeigen. So häufig diese Phänomene auch in vitro studiert sind und so sehr man auch geneigt ist, dieser Quellungsmöglichkeit auch in der Pathophysiologie der Haut eine Bedeutung einzuräumen, so wenig ist über entsprechende Bedingungen der in-vivo-Quellung bekannt. Von Begleitproteinen kann es durch 5(—10)%ige NaCl-Lösung befreit werden.

2. Grundsubstanz des BG:

Diese für Diffusions- und Absorptionsvorgänge in der Haut entscheidend wichtige Grundsubstanz besteht, wie gesagt, aus MPS'en. Exakte Analysen sind sehr erschwert wegen Labilität des Polymerisierungsgrades sowie der Bindung mit Proteinen, ferner weil die jeweiligen Befunde immer nur für das betreffende Substrat-Organ gelten. Bezieht man z. B. Substanzen mit fester MPS-Protein-Bindung mit ein, so gehören auch Serumproteine zu den Muko- und Glykoproteinen, was naturgemäß nichtssagend ist. Andererseits enthält selbst hochgereinigtes Kollagen ca. 1% Hexosamin. Glukuronsäure-Bindungen sind auch sonst bekannt: gewisse Inaktivation und die Harnfähigkeit von Hormonen, z. B. von Follikelhormon, Toxinen usw. wird erst durch H'-Hydrolyse aufhebbare Kopplung an Glukuronsäure erzielt.

Hyaluronsäure (Hls) ist mit Sicherheit auch in Menschenhaut nachgewiesen, andererseits aber auch $Ca(OH)_2$-resistentere Chondroitin-Schwefelsäure, deren viel festere Proteinbindung z. B. erst durch 0,5% NaOH (0°) aufgehoben werden kann. Über die quantitativen Verhältnisse macht man sich leicht falsche Vorstellungen. Die Haut des Unterschenkels enthält z. B. nur je ca. 25 mg% (!) Hyaluronsäure und Chondroitin-Sulfat neben 61% Wasser *(Pearse und Watson)*; allerdings ist durch hohe Molekularasymmetrie eine relativ außerordentlich hohe Viskosität der wässerigen Lösungen von Hls bedingt. Zudem ist sie außerordentlich hydrophil, während Chondroitin-Sulfat (Chts) nicht so sehr H_2O- wie vielmehr Eiweiß-Bindungskapazität aufweist. Der engere Chts-Eiweißkomplex soll aus rund 1/3 Chts und 2/3 Eiweiß bestehen. Ferner soll Chts Bedeutung als trypsinabbaubarer Ionenaustauscher bzw. Ionenbinder haben.

3. Nichtstrukturierte Eiweißstoffe:

Danach (s. Tab. *Dorfman)* ist auseinanderzuhalten:

a) Präkollagen, vermutlich von Fibroblasten gebildet
b) fest an Chts gebundenes } Eiweiß
c) locker an Chts gebundenes } Eiweiß
   sehr locker an Hls gebundenes } Eiweiß
d) membranartiges Eiweiß (s. Text)
e) serumanaloges Eiweiß.

Es ist nicht von der Hand zu weisen, daß c)—e), evtl. auch a) in labilen, pH- und salzabhängigen Gleichgewichten untereinander in noch nicht der Anlayse zugänglicher Art und Weise in Beziehung stehen.

Zu a): Hier sei auf die wichtige Beobachtung von *Day* an subkutanen Rattenfaszien hingewiesen, wonach letztere auch nach Hyaluronidase-Behandlung eine die Kollagenfibrillen einhüllende Eiweiß-Grundsubstanz enthalten. Von äußerster Wichtigkeit wäre die Kenntnis des kolloidosmotischen Drukkes dieser extrazellulären, nicht strukturierten Eiweißkörper. Wir konnten jedoch lediglich Angaben bezüglich des Synovialmilieus finden, dessen onkotischer Druck 150 mm H_2O, d. h. ca. 40% von dem des Serums beträgt. Da nur ca. 60 mm durch das Eiweiß des betr. Eiweiß-MPS-Komplexes erklärbar sind, müßte die osmotische Wirksamkeit der Hls immerhin zehnmal größer sein als die des Albumins *(Ropes und Mitarbeiter*, zit. nach *Rothman)*. Immerhin ist nach den elektrophoretischen Befunden von *Spier, Röckl, Pascher* unter schonenden Bedingungen (pH 8.6, 0°) zu urteilen, daß das Bindegewebsalbumin gesunder Haut in einer Konzentration von ca. 1% vorliegt, d. h. einen onkotischen Druck aufweist, der den der Hls immer noch um das ca. Vierfache übertrifft.

2. Zum Wasserhaushalt der Haut.

Die Haut ist eines der größten Organe des Körpers, das z. B. gewichtsmäßig die Leber bei weitem übertrifft. Hinsichtlich ihrer Stoffwechselintensität rangiert der weit überwiegende kutane Anteil (Korium = Lederhaut) allerdings sehr viel tiefer, da der Eigenstoffwechsel des Koriums nur unbedeutend ist. Eine spezifisch wichtige Rolle spielt dagegen die Lederhaut im Haushalt des Wassers sowie der Elektrolyte, d. h. von lebensnotwendigen Substanzen, die aber selbst im Stoffwechsel nicht umgesetzt werden, wenn man davon absieht, daß ein gewisser Teil des Wassers in fermentative Vorgänge eingeht, z. B. ein Endprodukt der mannigfaltig übereinandergestaffelten Verbrennungsteilschritte darstellt.

Ca. 18—20% des gesamten Körperwassers sind in der Haut lokalisiert, die ihrerseits mit 68—74% relativem H_2O-Gehalt keineswegs besonders wasserreich ist. Nach *Eichelsberger* ist hiervon etwas mehr als die Hälfte an fibrilläre Strukturen gebunden, der Rest assoziiert mit nichtfibrillären Eiweißstoffen. Nach *Eilen* und *Labout* sind 20% des Gesamt-Hautwassers als absolut gebunden, 20% als relativ gebunden (unzugänglich) anzusehen, über die Aufteilung des Restes von 60% auf Kollagen- oder Grundsubstanzständigkeit ist nichts Sicheres bekannt.

Die entfettete Haut weiblicher Ratten enthält deutlich relativ weniger Wasser (und Eiweiß) als die männlicher Ratten.

Viel entscheidender jedoch als der Anteil des Hautwassers im normalen Organismus ist die Fähigkeit des Koriums, Wasser bei Überangebot ganz bevorzugt aufzunehmen, andererseits auch bei Dehydratation des Gesamtkörpers, das Eigenwasser in einer spezifisch hohen Quote abzugeben. Das gesamte „verfügbare" Wasser der Haut ist bei Kaninchen mengenmäßig so groß wie das der Muskulatur. Noch viel mehr kommt die Pufferwirkung der Haut bei exzessiver H_2O-Zufuhr oder exzessivem Entzug zur Geltung.

Bei intraperitonealer Zufuhr z. B. nimmt die Haut des Kaninchens 43% von insgesamt ca. 220 cm H_2O-Zunahme aller Gewebe auf, andererseits deckt sie 53% des gesamten extrazellulären H_2O-Verlustes bei intraperitonealer Injektion hypertoner Glukoselösung.

In der Schwangerschaft steigt der Wassergehalt der Haut von 71 auf 75% nach *Eichlberger*.

Hinsichtlich der Elektrolyte sei aus neueren Befunden hervorgehoben, daß $Na^{24}Cl$ aus entsprechender Infusion in der Haut in 3—4mal höherer Konzentration als in der Muskulatur gefunden wird. Im allgemeinen gilt hinsichtlich der Bedeutung der Haut als „Puffer- und Speicherorgan" für die Mineral-Ionen dasselbe wie für Wasser. Die Fähigkeiten der Haut, in den Wasser- und Mineralsalzhaushalt als Regulierungspuffer einzugreifen, sind offenbar voneinander unabhängig. Interessant ist der relativ hohe Kaliumgehalt: Na : K ~ 80—110 : 20—27 mäq. (Plasma 144 : 4,2). Allerdings interferiert der unregelmäßige Anteil der Epidermis; trotzdem wird für das extrem zytoplasmaarme Korium relativ viel übrigbleiben. Auch für Kalzium scheint das Korium ein Reservedepot zu sein.

3. Absorption und Diffusion in der Haut.

a) Allgemeine Methodik der Erfassung:

In Anbetracht der leichten Zugänglichkeit der Haut und ihrer eben skizzierten Bedeutung für den Wasserhaushalt des Körpers liegt es nahe, Wasserbindungsfähigkeit bzw. Quellungsbereitschaft der Haut mit Hilfe exogen zugeführter Flüssigkeiten zu studieren und aus den Ergebnissen Rückschlüsse auf Art und Ausmaß krankhafter Störungen des Wasserhaushaltes des Körpers zu ziehen. Vorzugsweise drei Möglichkeiten sind experimentell vielfach ausgenützt worden:

a) Studium der Geschwindigkeit, mit der sich ein von außen sichtbarer Farbstoff in der Haut (oberes Korium) durch Diffusion ausbreitet, b) Prüfung, in welchem Zeitraum die palpable Volumenzunahme der oberen Haut durch Injektion einer exakt dosierten Menge einer mehr oder weniger „physiologischen" Flüssigkeit durch Absorption eliminiert wird.

Den Methoden a) und b) liegt nicht, wie man prima vista vermuten sollte, derselbe Mechanismus zugrunde. In den Diffusions- oder Spreading-Tests, zu denen sich Hämoglobin sehr gut eignen soll *(Madinaveitia* 1938 zit. nach *Ploman)* wird die zweidimensionale Ausbreitungsfähigkeit des betr. Farbstoffes erfaßt, während die Quaddelresorption dann als beendet anzusehen ist, wenn die injizierte Flüssigkeit dreidimensional absorbiert ist *(Ploman)*. a) und b) können durchaus parallel laufen, z. B. beim entwickelten Ödem, scheinen aber oft auf zwei verschiedenen Eigenschaften des Bindegewebes zu beruhen, da die Ergebnisse der betr. Tests nicht selten diskordant sind. Es erscheint sehr fraglich, ob der Grad der Dimensionalität allein ausschlaggebend ist. c) Messung des Gewebsinnendruckes (s. z. B. *Küchmeister)*, worauf aber hier nicht eingegangen werden kann.

b) Die Quaddelresorptionszeit (QRZ) als Test des Wasserhaushaltes der Haut.

Allgemeine Ergebnisse, zum Mechanismus:

Seit den ersten Untersuchungen von *Mc. Clure-Aldrich* (1923) und *Guggenheimer-Hirsch* (1926) ist bekannt, daß die Resorption einer intrakutan injizierten isotonischen Flüssigkeit bei pathologischer Quellungsbereitschaft des Gewebes erheblich schneller vor sich geht als unter normalen Verhältnissen. Daher wurde die „Quaddelprobe" zu diagnostischen Zwecken zur Beurteilung der „Hydrophilie" der Haut von *Baker* (1924), *Merklen und Mitarbeiter* (1926), *Hornung* (1927), *Schulmann-Marker* (1928), *Adelsberg-Perutz* (1930), *Hashimoto* (1933), *Pagliari-Vurchio* (1934) herangezogen. Änderungen der Quaddelresorptionszeit bei verschiedenen Krankheiten wurden von *Merklen, Wolf und Schneider* (1926), *Brafford* (1927), *Heitz-Violle* (1928) *und Bogfanova* (1951) beschrieben. Im wesentlichen scheint sie verlängert nur beim Myxödem zu sein.

Während *Mc. Clure-Aldrich, Guggenheimer-Hirsch, Belicov, Eisner-Kellner und Adlersberg-Perutz* die Beschleunigung der QRZ bei latentem oder manifestem Ödem mechanistisch durch Ausbreitung in den auseinandergedrängten und erweiterten Bindegewebsspalten erklären, machen *Urbach, Leonhardi und Hopf* das Wasserbindungsvermögen und den Quellungszustand („Hydratation") der Gewebskolloide dafür verantwortlich. Nach *Harrison* wieder ist für die Dauer der QRZ der Zustand der kapillaren Hautdurchblutung wichtig.

Hopf, Strathmann und Wentzel haben durch ihre Untersuchungen wahrscheinlich gemacht, daß zwei Faktoren, nämlich 1. der Kapillarzustand und 2. die Quellung und damit die Wasseraufnahmefähigkeit des Gewebes die QRZ beeinflussen können. Die Bedeutung, die der Zustand der kapillaren Hautdurchblutung für den Abtransport der Flüssigkeit hat, kann man aus den Ergebnissen der Arbeit von *Krull* ersehen. Dieser stellte fest, daß es durch die Erweiterung der Kapillaren zu einer „Auflockerung" des Gewebes in den betreffenden Gebieten und damit zu einer schnelleren Resorption kommt. *Hopf und Wentzel* prüften ferner, welche Bedeutung die kapillare Hautdurchblutung und der in den Hautgefäßen herrschende Tonus für die QRZ haben. Sie wählten Patienten aus, bei denen eine vollständige Sympathektomie wegen chronischer Geschwüre und Wunden, z. B. des *Raynaud*-Symptoms usw., durchgeführt worden war. Unter sofort eintretenden Anzeichen einer besseren Durchblutung, insbesondere der Haut, konnte man auch Differenzen der QRZ gegenüber der nichtsymphatektomierten Kontrollseite feststellen. Die dabei gefundene Verkürzung der QRZ verringerte sich dann mit der Vergrößerung der Zeitspanne vom Zeitpunkt der Operation ab. So konnte *Szontagh* ebenfalls eine Verkürzung der Resorptionszeit an der denervierten Meerschweinchenhaut feststellen.

Althoff fand beim Menschen eine Abnahme der Quaddelresorptionszeit in einem durch Infiltration anästhesierten Gewebsbereich, bei Leitungsanästhesie dagegen konnte er im gleichen Bezirk keine Veränderungen feststellen.

Nach neuesten Autoren *(Küchmeister)* ist es noch nicht entschieden, ob die injizierte Flüssigkeit von den Zellen des Gewebes resorbiert wird oder von den Lymphkapillaren, oder ob es sich um ein Zusammenwirken beider Faktoren handelt. Das Blutkapillarensystem scheint nach *Zoethe* nicht in Betracht zu kommen, da eine Quaddel ischämisch ist. Um die Ischämie durch das Kapillarsystem noch zu verstärken, setzte *Zoethe* der physiologischen Kochsalzlösung noch Adrenalin in einer Verdünnung von 1:10000 hinzu. Nach intrakutaner Injektion von 0,1 ccm dieser Lösung beobachtete er nun, daß sich allmählich ein anämischer Streifen entwickelte, der von der Quaddel ausging, sich kubitalwärts entwickelte, um in fast allen Fällen nach einer gewissen Zeit die Ellenbeuge, manchmal sogar die Axilla zu erreichen. Aus dieser Lokalisation schloß *Zoethe*, daß die injizierte Flüssigkeit mit der Lymphe in die Lymphgefäße abfließt, was nach *Küchmeister* als widerlegt angesehen werden kann.

Zur Methodik der QRZ:

Bereits *Guggenheimer-Hirsch* betonten, daß die Voraussetzung für reproduzierbare Resultate eine sorgfältige Technik bei der intrakutanen Injektion sei. Um bei Versuchsergebnissen Fehlerquellen möglichst einzuschränken, ist nach Ansicht der obengenannten Autoren neben einer äußerst exakten Technik beim Anlegen einer Quaddel peinliche Genauigkeit bei der Feststellung der Resorptionszeit erforderlich. Die isotonische Lösung von 0,9% NaCl muß einwandfrei sein, die

Injektion mit feinsten Kanülen stets in der Haut noch gut sichtbar bleiben. Zur Injektion werden 0,2 ccm 0,9% NaCl-Lösung verwendet. Größere Mengen verlängern nämlich nach Ansicht der obengenannten Autoren möglicherweise die Resorptionszeit. Der Durchmesser der Quaddel darf nicht weniger als 1 cm betragen. Die Beurteilung über das Bestehenbleiben einer Quaddel ist nicht von ihrer Sichtbarkeit, sondern allein vom Palpationsbefund abhängig. Eine eben mit dem hinübergleitenden Finger noch tastbare Niveaudifferenz an den Randpartien der Quaddel ist entscheidend. Die zentrale Eintrittsöffnung, die eine die QRZ überdauernde punktförmige harte Erhöhung hinterläßt, muß für die Beurteilung außer Betracht bleiben. *Guggenheimer* injizierte bei Bettruhe bei gesunden, nichtschwangeren Frauen intrakutan in die Beugeseite des Unterarmes und des Unterschenkels. Derartige Quaddeln blieben durchschnittlich 60 Minuten bestehen. Darunterliegende Werte werden als verkürzte Quaddelresorptionszeit bezeichnet.

Eigene Untersuchungen und Ergebnisse:

Unsere Untersuchungen führten wir an solchen Schwangeren durch, bei denen keine Hautkrankheit bestand und deren Haut auf Druck hin keine pathologischen Befunde (Dellenbildung) zeigten. Außerdem waren bei den von uns herangezogenen Schwangeren der Blutdruckwert und der Urinbefund, wie schon erwähnt, normal und es bestanden auch sonst keine organischen Störungen, soweit eine Beurteilung bei einer ambulanten Untersuchung möglich ist. Da die Dauer der QRZ offenbar nicht am ganzen Körper dieselbe ist, führten wir unsere Injektionen in allen Fällen in der Mitte der Streckseite des Oberarmes durch, und zwar immer um die gleiche Zeit, nämlich von 10—12 und von 16—17 Uhr. Die Resultate, bei sämtlichen Schwangeren, bei denen gleichzeitig die Serumeiweißbestimmungen im ungestauten und im gestauten Venenblut durchgeführt wurden, sind in Tabellen zusammengefaßt, die auf Wunsch vom Verf. zur Einsicht übersandt werden.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigten, daß die Resorptionsdauer intrakutaner Quaddeln von dem Schwangerschaftsmonat, in dem sich die Frau jeweils befindet, abhängt. Insgesamt gesehen lagen bei uns alle Werte bei Schwangeren unter der Normalzeit von 60 Minuten, nämlich zwischen 23 und 51 Minuten: Vom vierten bis sechsten Schwangerschaftsmonat 27,0 Minuten; im zehnten Schwangerschaftsmonat ließen sich zwei Untergruppen unterscheiden. In der ersten Hälfte des zehnten Schwangerschaftsmonats war der Durchschnittswert der QRZ 28,6 Minuten, in der zweiten Hälfte 27,2 Minuten.

Kritik: Auch bei sorgfältigster Beurteilung wird bei jeder Quaddel ein kritisches Stadium eintreten, wo man nicht unbedingt sicher entscheiden kann, ob sie noch tastbar ist oder nicht. Dieses kritische Stadium beansprucht eine Zeit von etwa fünf Minuten, eine Fehlerbreite, die auch von *Leonhardt* angegeben wird. Der Versuch, durch Zusatz von Methylenblau-Lösung zu der Injektionsflüssigkeit die Quaddelresorptionszeit besser feststellen zu können, mißlang *(Hopf)*. Lösung und Farbstoff werden unregelmäßig resorbiert, und die Verfärbung bleibt noch kurze Zeit in der Haut bestehen, nachdem die Quaddel schon längst einwandfrei verschwunden ist. *Heite* betont die Vorteile eines Fluoreszenzzusatzes, dessen Verschwinden unter UV-Licht recht exakt bestimmt werden kann. Unserer Meinung nach kann man diese Fehlerquelle durch eine größere Anzahl an Versuchen als ausgeglichen betrachten. Wir glauben, daß die Fehlerbreite der einfachen Palpationsmethode bei unserem Untersuchungsmaterial ersichtlich zurücktritt gegenüber der offenbar gesetzmäßigen Verkürzung der QRZ im Laufe der Schwangerschaft.

Diskussion der eigenen QRZ-Untersuchungen bei Schwangeren:

Vergleichen wir unsere Ergebnisse mit den auf diesem Gebiete nicht sehr zahlreichen Arbeiten, so ergibt sich folgendes:

Zangemeister versuchte zuerst ein latentes Ödem in der Schwangerschaft durch eine Meßmethode mit Hilfe eines Bandmaßes nachzuweisen. *Guggenheimer* wies später ein latentes Ödem aus dem Verhalten intrakutaner Quaddeln nach, die durch eine Normosallösung gesetzt wurden. Er injizierte bei Bettruhe 0,2 ccm einer isotonischen Normosallösung intrakutan in die Beugeseite des Unterarmes und des Unterschenkels und stellte dabei fest, daß diese Quaddeln durchschnittlich 60 Minuten bestehen blieben. Bei Schwangeren wurde diese Methode von *Haupt und Obladen* angewandt in der Hoffnung, genauere Aufschlüsse über die Ödembereitschaft in der Schwangerschaft zu erzielen. Die eben genannten Autoren führten ihre Versuche an 120 gesunden ödemfreien Schwangeren durch. Sie fanden dabei keine deutliche Verkürzung der QRZ in höheren Schwangerschaftsmonaten. Folgende Tab. zeigt uns einen Vergleich zwischen den von ihnen gefundenen Werten und unseren Ergebnissen.

Mens:	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Obladen Haupt	30,0	28,0	30,0	27,0	28,0	28,9	29,0 a	31,0 b
Durchschnittswerte unserer Befunde	57,5	49,1			37,0		29,7	28,9

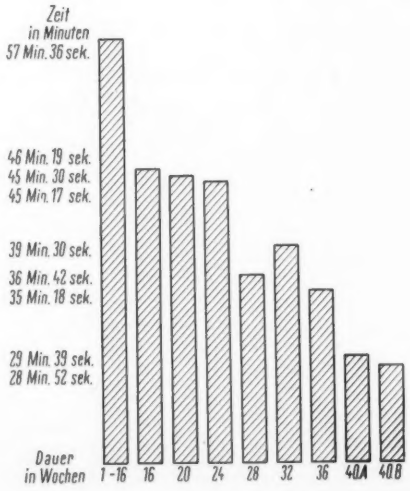
Wie wir aus obiger Tab. ersehen können, sinken die von uns gefundenen Durchschnittswerte mit zunehmender Schwangerschaft stufenförmig ab im Gegensatz zu *Haupt und Obladen*, deren Werte niederer liegen als unsere und kein gesetzmäßiges Abfallen aufweisen.

In einer später erschienenen Arbeit von *Obladen* wird diese Reaktion bei 84 Frauen, bei denen eine Schwangerschaft bestand, angestellt. Nach dieser Arbeit ist in 93% der Fälle die QRZ verkürzt. Bei den Fällen, wo es zu einer Eiausstoßung kam, ließ sich dieser Nachweis nicht mehr führen.

Unsere QRZ-Bestimmungen bei vier graviden Frauen, die

Dauer der Quaddelresorptionszeit
1. bis 40. Schwangerschaftswoche

Zahl der Pat.	Schw.-Woche	-para	Mittelwert Quaddelresorptionszeit in Minuten
4	1 bis 16	I—III	57 Min. 36 Sek.
6	16	I—III	46 Min. 19 Sek.
4	20	I—III	45 Min. 30 Sek.
17	24	I—IV	45 Min. 17 Sek.
7	28	I—II	36 Min. 42 Sek.
18	32	I—IV	39 Min. 30 Sek.
22	36	I—V	35 Min. 18 Sek.
21	40-A	I—IV	29 Min. 39 Sek.
9	40-B	I—IV	28 Min. 52 Sek.



sich in der ersten bis sechzehnten Schwangerschaftswoche befanden, ergaben einen höheren Durchschnittswert, und zwar 57,5 Minuten.

Wie wir in diesem Kapitel ausdrücklich betonten, ist die Vorbedingung für gleichwertige Resultate eine subtile Technik, nämlich eine Verwendung feinster Kanülen, wobei peinlich darauf zu achten ist, daß der Einstich wirklich immer intrakutan bleibt und die injizierte Flüssigkeit stets in die gleichen subepidermalen Hautschichten gelangt.

Schrifttum: Adelsberg, D. u. Perutz, A.: Klin. Wschr. (1930), S. 1165. — Baker, J. W.: J. Amer. med. Ass., 83 (1924), S. 1566; J. Amer. med. Ass., 84 (1925). — Belicoff, M.: Arch. Dermat. Syph., 163 (1931), S. 645. — Bradford, W.: Amer. J. Dis. Child., 34 (1927), S. 950. — Clure, Mc., W. B. u. Aldrich, C. A.: J. Amer. med. Ass., 81 (1923), S. 293; 82 (1924), S. 1425; Klin. Wschr. (1927), S. 1198. — Eichelberger u. Dorfmann: Zit. n. Rothman. — Eisner u. Kellner: Klin. Wschr. (1928), S. 1686. — Guggenheimer, H. u. Hirsch, P.: Klin. Wschr. (1926), S. 704. — Harrison, J.: J. Amer. med. Ass., 84 (1925). — Hashimoto, H.: Mitt. Med. Ges. Tokio, 47 (1923), S. 1547. — Haupt, W.: Arch. Gynäk., 133 (1928), S. 47. — Heitz, J. u. P. L. Violle: Arch. mal. cœur, Paris 21 (1928), S. 561. — Hopf, G., Strathmann, G. u. Wentzel, H.: Dermat. Wschr., 104 (1937), S. 515. — Krull, H.: Diss. Die Veränderungen des weißen Blutbildes und der Quaddelresorptionszeit während des künstlichen Fiebers mit Stimulol, Hamburg (1938). — Küchmeister, K.: Erg. inn. Med., N. F. 4, 63 (1953), S. 518; Arch. Kreisl.-Forsch., 18 (1952), S. 395. — Leonhardt, L.: Mschr. Kinderheilk., 39 (1928), S. 922. — Merklen, Pr. u. Mitarb.: Bull. Soc. med. hop. Paris, 42 (1926); ref. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr., 22 (1927), S. 636. — Orekhovitch: Zit. nach Röckl-Metzger- Spier. — Pagliari, M. u. Vurchio, G.: Boll. Soc. piemont. ostetr. ginec., 2 (1934), S. 1097; ref. Haut- u. Geschl.-Kr., 51 (1935), S. 12. — Plomann, L.: Skin permeability and pregnancy, Acta endocr., 10 (1952), S. 333—356. — Röckl, H., Metzger, M. u. Spier, H. W.: Klin. Wsch., 32 (1954), S. 253. — Rothman, St.: Physiology and Biochemistry of the skin, Chicago (1954). — Schulmann, E. u. Marek, J.: C. r. Soc. biol. Paris, 99 (1928), S. 172. — Szontagh, F.: Orvosi Hetilap., 89 (1948), S. 57. — Strathmann, G. G. u. Hopf, G.: Dermat. Wschr., 104 (1937), S. 17. — Urbach, E.: Zit. n. Heite, H. J., Dermat. Wschr., 129 (1934). — Zangemeister, W.: Z. Geburtsh. Gynäk., 49 (1903), S. 98; Z. f. Geburtsh. Gynäk., 81 (1919), S. 491. — Zoethe, H: Dtsch. Arch. Klin. Med., 189 (1942), S. 253.

Anschr. d. Verf.: Priv.-Doz. Dr. med. habil. Haluk Tavmergen, Dir. der Univ.-Frauenklinik, Atatürk Cad. Ceylan Apt. Nr. 226. Izmir/Türkei.

DK 618.2 : 612.015.3

Aus dem biochemischen Institut der Hebrew University Hassadah Medical-School, Jerusalem, Israel
(Vorstand: Prof. Dr. med. *E. Wertheimer)*

Fettspeicherung und Fettmobilisierung

von E. WERTHEIMER

Zusammenfassung: Das Fettgewebe (Fettorgan) ist für den Fett-Stoffwechsel ungefähr das, was für den Kohlehydrat-Stoffwechsel die Leber ist.

I. Fettspeicherung.

Ein großer Teil des endogen gespeicherten Fettes wird in der Fettzelle selbst synthetisiert. Die Leber spielt für die Synthese des zu speichernden Fettes eine untergeordnete Rolle. Die Speicherung von Fett selbst aus dem Blute durch die Fettzelle ist ein physiologischer Prozeß. Ein Schema erläutert, wie man sich auf Grund von bis jetzt bekannten Tatsachen diesen Prozeß heute vorstellen kann.

Insulin begünstigt die Ansammlung von Fett im Fettgewebe. Es bewirkt zuerst eine Akkumulation von Glykogen und verstärkt die Neubildung von Fett aus den Vorläufern. Die Insulinwirkung ist abhängig vom Ernährungszustand und von der Art des Fettgewebes.

II. Fettmobilisierung.

Die Bedeutung des Sympathiko-adrenalen Systems für die Fett-Mobilisierung aus dem Fettgewebe wird beschrieben.

Von hormonalen Einflüssen ist am besten begründet die Wirkung des alkalischen Extraktes aus dem Hypophysenvorderlappen. STH, ACTH, TTH haben ebenfalls lipo-kinetische Wirkung. Es ist nicht wahrscheinlich, daß es nur einen lipo-kinetischen Faktor gibt.

Die Bedeutung des Lipid-Mobilizers des Hypophysenhinterlappens steht nun zur Diskussion.

Wenn Speicherung und Mobilisierung von Fett im Fettgewebe physiologisch regulierte Vorgänge sind, so ist anzunehmen, daß bei einer übermäßigen Anhäufung oder einer zu kleinen Mobilisierung von Fett aus dem Fettgewebe das Fettgewebe als solches mehr oder weniger primär oder sekundär mitbeteiligt sein muß. Die Tatsache allein, daß die Fettanhäufung sehr oft auf bestimmte Gebiete lokalisiert ist, zeigt, daß in solchen Fällen eine allgemeine Stoffwechsel-Veränderung allein die Störung nicht erklären kann, sondern daß ein peripherer Faktor (das Fettgewebe selbst oder seine Innervation) beteiligt sein muß. Es wird besonders auf die Bedeutung eines Sympathikotonus im Fettgewebe, auf eine Veränderung des Stoffwechsels an sich im Fettgewebe und auf eine Veränderung der Hormonwirkung auf den Fettgewebs-Stoffwechsel hingewiesen. Die Tatsache, daß der Stoffwechsel verschiedener Fettgewebs-Arten verschieden ist, und daß wahrscheinlich auch Hormon- und Nerven-Einflüsse auf verschiedene Fettgewebs-Arten verschieden sind, vermag die lokalisierte Fettsucht zu erklären helfen.

Summary: The adipose tissue (adipose organ) is about the same for the fat metabolism, as the liver is for the carbohydrate metabilism.

I. Storage of fat.

A large portion of the endogenously stored fat is synthesized in the fat-cell itself. For the synthesis of fat to be stored, the liver plays a minor role. The storage of fat from the blood by the fat-cell is a physiological process. How this process can be imagined on the basis of hitherto known facts is illustrated by a diagram.

Insulin favours the storage of fat in the adipose tissue. First of all it produces an accumulation of glycogen and increases the new formation of fat from the preliminary stage. The effect of insulin depends on the state of nourishment and on the kind of adipose tissue.

II. Mobilization of fat.

The significance of the sympathico-adrenal system for the mobilization of fat from the adipose tissue is described.

Regarding hormonal influences, the effect of alcaline extract of the anterior lobe of the pituitary is well established. STH, ACTH, and TTH, also exert a lipo-kinetic effect. It is not improbable that there is only one lipo-kinetic factor.

The significance of the lipid mobilizer of the posterior lobe of the pituitary is now subject to discussion.

If storage and mobilization of fat in adipose tissue are physiologically regulated processes, it mus be assumed that, in the case of excessive accumulation or too small a mobilization of fat from adipose tissue, the adipose tissue itself must be more or less primarily or secondarily involved. The fact alone that the accumulation of fat is very often localized in certain regions shows that in such cases a general alteration of metabolism alone cannot explain the disturbance, but that a peripheral factor (the adipose tissue itself or its innervation) must participate. Special reference is made to the significance of a sympathicotonus in the adipose tissue, to an alteration of metabilism itself in the adipose tissue, and to an alteration of the hormonal effect on the metabolism of the adipose tissue. The fact that the metabolism of various kinds of adipose tissues is different and that probably also influences of hormones and nerves on various kinds of adipose tissue are different may help to clarify the origin of localized obesity.

Im Jahre 1948 erschien von uns in den Physiological Reviews ein zusammenfassender Bericht mit der Überschrift: „The physiology of adipose tissue" (1). Meines Wissens war dies der erste Versuch, alles zusammenzustellen, was für eine physiologische Aufgabe des Fettgewebes im Stoffwechsel spricht und es nicht schlechthin zu betrachten als den inerten Platz

für Fettspeicherung oder als passiven Wärmeschutz oder mechanisches Polster. Unter Betonung der anatomischen Seite war schon früher ein Vorstoß in gleicher Richtung erfolgt (2).

Seither hat sich die Ansicht weitgehend durchgesetzt, daß das Fettgewebe, oder man könnte heute vielleicht besser sagen das Fett-Organ, eine wichtige Rolle im Lipid-Transport spielt, d. h. im Transport von Fett zu seiner Speicherung und in der Mobilisierung des Fetts für den Verbrauch. Das weitere Studium dieser beiden Grundprozesse im Energiehaushalt mit dem Fettgewebe als Mittelpunkt könnte zur Aufklärung der Regulation des Fettstoffwechsels beitragen. Weiterhin kann man die Pathogenese der übermäßigen Fettspeicherung nur dann verstehen, wenn man die Physiologie der Fettablagerung und Fettmobilisierung kennengelernt hat. Seit 1948 sind folgende zusammenfassende Artikel auf diesem Gebiet erschienen: *Clement*, 1950 (3); *Eger*, 1954 (4); *Polonovski and Polonovski*, 1953 (5); *Shapiro and Wertheimer*, 1956 (6); *Shapiro*, 1957 (7). Die Literatur ist in diesen Arbeiten zusammengefaßt, so daß hier nur neuere Arbeiten und für den Zusammenhang wichtige ältere Arbeiten besonders angeführt werden.

I. Die Physiologie der Fettspeicherung im Fettgewebe

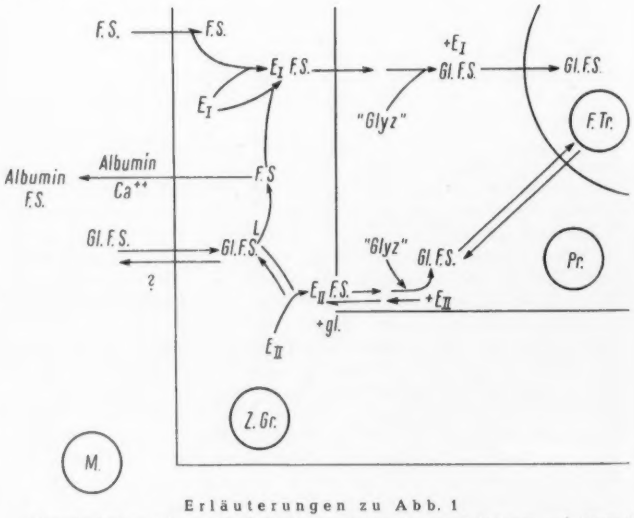
Bei Menschen und Tieren mit vorwiegender Kohlehydratkost besteht der größere Teil des gespeicherten Fettes aus neugebildetem Fett. Es hat sich in den letzten zehn Jahren klar erwiesen, daß das Fettgewebe imstande ist, Kohlehydrate in Fett überzuführen und daß sicher ein großer Teil des endogen gespeicherten Fettes in der Fettzelle selbst gebildet wird. Bisher hat man wohl allgemein die Leber als das Zentralorgan der Fettneubildung angesehen. Diese Änderung in unserer Auffassung zeigt mit einem Schlage die Bedeutung des Fettgewebes im Fett-Stoffwechsel. Es soll deswegen hier kurz berichtet werden, wie es zu dieser Umstellung kam. In allen Fällen, in denen eine Speicherung von aus Kohlehydrat neugebildetem Fett im Fettgewebe stattfindet, findet man vor der Ablagerung von Fett eine zeitweise Speicherung von Glykogen. Das Glykogen verschwindet nach kurzer Zeit, und dann sammelt sich Fett an. Im Fettgewebe von normal genährten Tieren im Gleichgewicht findet sich kein Glykogen (8). Während der Umwandlungsperiode von Kohlehydrat in Fett in vivo findet man in vitro unter entsprechenden Bedingungen mit Fettgewebe einen R. Q. von weit über 1. So war es naheliegend, das Glykogen als den Vorläufer in der Transformation von Kohlehydrat in Fett zu betrachten. Ein schlüssiger Beweis für die Fähigkeit des Fettgewebes, Fettsäure zu synthetisieren, wurde durch *Shapiro und Wertheimer* (9) erbracht. Deuterium wurde in Fettsäuren des Fettgewebes, welches in Serum inkubiert wurde, das mit Deuterium angereichert war, gefunden. Eine größere Deuterium-Konzentration wurde gefunden mit Fettgewebe von Ratten nach einer Periode von Hunger und Wiederernährung. Diese Versuche wurden vielfach bestätigt unter Benutzung von mit C^{14} gezeichneten Vorläufern von Fettsäuren. Radio-Acetat, Radio-Glukose, Radio-Pyruvat wurden in vitro in Fettsäuren des Fettgewebes eingeführt, und zwar beteiligten sich diese Vorläufer nicht nur an dem Zusatz von 2 C-Atomen zu einer bestehenden Fettsäure-Kette, sondern an der vollen Synthese des Fettsäure-Moleküls.

Nachdem die Möglichkeit der Fettsäure-Neusynthese im Fettgewebe bewiesen war, wurde das Ausmaß der Synthese im Fettgewebe mit derjenigen durch Leber verglichen. Wir verweisen hier nur auf die Arbeiten von *Feller* (10), *Hausberger und Mitarbeiter* (11), und *Favarger und Mitarbeiter* (12). Alle Experimentatoren kommen zu der Ansicht, daß besonders in kurz dauernden Versuchen das Fettgewebe weit wirksamer Fettsäuren synthetisiert als die Leber. *Favarger* (12) kommt nach besonders eingehenden Versuchen an Mäusen zu dem klaren Schluß, daß die Rolle der Leber in der Synthese von Depotfett im Vergleich mit der des Fettgewebes zu vernachlässigen ist. Auf alle Fälle ist klar, daß die Fett-Neubildung im Fettgewebe unabhängig von der Leber vor sich gehen kann. Der Umfang der Synthese ist wesentlich abhängig vom Ernährungszustand der Tiere. Langes Hungern erzeugt einen starken Abfall, Wiederauffütterung einen starken Anstieg in der Fettsynthese.

Das Hormon, das besonders in Richtung der Fettspeicherung wirkt, ist zweifellos das I n s u l i n. Es führt zuerst zur Anhäufung von Glykogen im Fettgewebe und bewirkt eine beschleunigte Umwandlung von Vorläufern in Fettsäuren. Im Diabetes ist auch unter sonst günstigsten Bedingungen keine Glykogenanhäufung und keine Fettneubildung zu sehen. Insulin vermag die normale Synthese in diesem Fall wiederherzustellen. Denerviertes Fettgewebe scheint besonders empfindlich für die Insulin-Wirkung zu sein. Diese neuro-humorale Zusammenwirkung ist interessant und wert, weiter verfolgt zu werden (13). Das Fettgewebe ist eines der wenigen Gewebe, bei denen die Insulinwirkung auf Glukoseverbrauch nicht nur in vivo, sondern auch in vitro nachweisbar ist; ein Beweis für die direkte Wirkung auf das Fettgewebe. Interessant ist, daß die Größe der Wirksamkeit des Insulins auf das Fettgewebe vom Ernährungszustand der Ratte abhängig ist. Sie ist höher im Hunger, aber noch höher bei Wiederernährung mit kohlehydratreicher Kost (14).

Die Wirkung des Insulins ist auch verschieden auf verschiedenartiges Fett (15).

Um zu einem Verständnis des Mechanismus der Fettspeicherung aus schon vorgebildetem Blutfett zu gelangen, war es notwendig, ein einfaches In-vitro-System zu benutzen. *Shapiro, Weiß, Bentor* und *Wertheimer* haben einen solchen Versuch beschrieben (16). Mesenterial-Fett, das durch längeren Hunger der Ratte von einem großen Teil des Fettes befreit war, wurde in entsprechendem Plasma bei 37° C inkubiert. Im Medium nahm die Menge des Fetts während der Inkubation ab. Bei histologischer Beobachtung war in günstigen Objekten Neuauftreten von Fett-Tropfen im Mesenterium nach der Inkubation zu beobachten. Daß es sich nur um einen Transport aus dem Medium in das Gewebe handelt, wurde am klarsten gezeigt durch Benutzung von mit C^{14} gezeichneten Fettsäuren (17). Diese Fettaufnahme aus dem Medium ist ein physiologischer Prozeß und daher abhängig von der metabolischen Aktivität des Gewebes. Bei 20° C war die Aufnahme nicht mehr wahrnehmbar. Erhitzen des Gewebes auf 60° C während 5 Minuten, Zusatz von m/40 NaF, m/500 NaCN machten diesen Transport unmöglich. *Shapiro und Mitarbeiter* (7) kamen auf Grund eingehender Studien zu einer Auffassung über den Transport des Fettes in das Fettgewebe wie sie in folgender Skizze schematisch niedergelegt ist (s. Abb. 1). Einzelheiten müssen im Original nachgelesen werden.



Erläuterungen zu Abb. 1

Hypothetisches Schema für Aufnahme und Abgabe von Fettsäuren und Glyzeriden von Fettgewebe. M. = Medium; F. Tr. = Fett-Tropfen; „Glyz" = Glyzerinvorläufer (Akzeptor für Fettsäuren); L. = Lipase oder Lipoprotein-Lipase; Z. Gr. = Zellgrenzschicht; F. S. = Fettsäuren; E I = Fettsäure aktivierendes Enzymsystem; Pr. = Protoplasma; Gl. = Glyzerin; E II = Hypothetische Fettsäuretransferase.

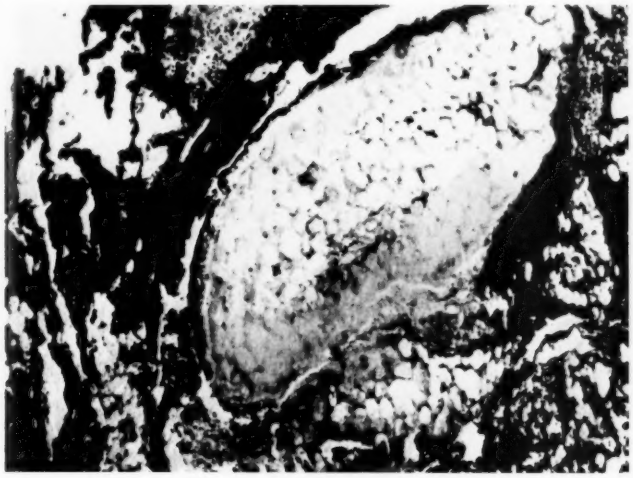


Abb. 1: Balserscher Fettgewebsnekroseherd im Netz.

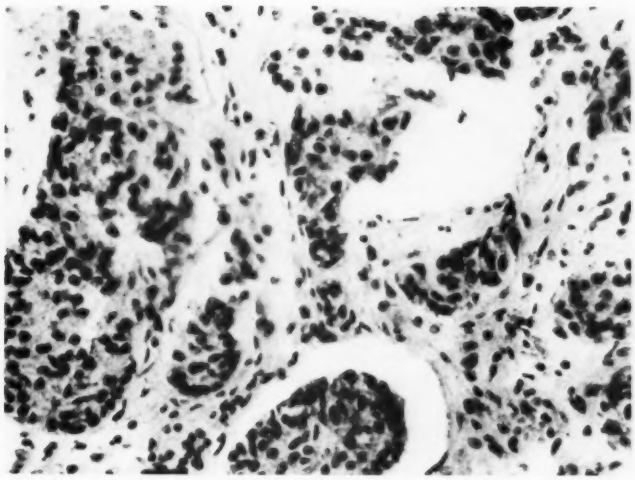


Abb. 2: Karzinoid der Appendix. Tumorzellenanhäufung in der Appendixwand.

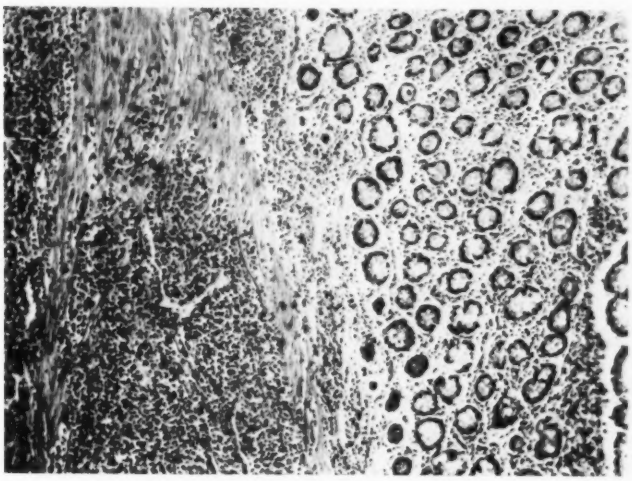


Abb. 3: Lymphosarcoma lymphoblasticum. Tumorzelleninfiltration der Darmwandmuskularis.

S. Welin: Über moderne röntgenologische Dickdarmdiagnostik unter Berücksichtigung der Doppelkontrastmethode

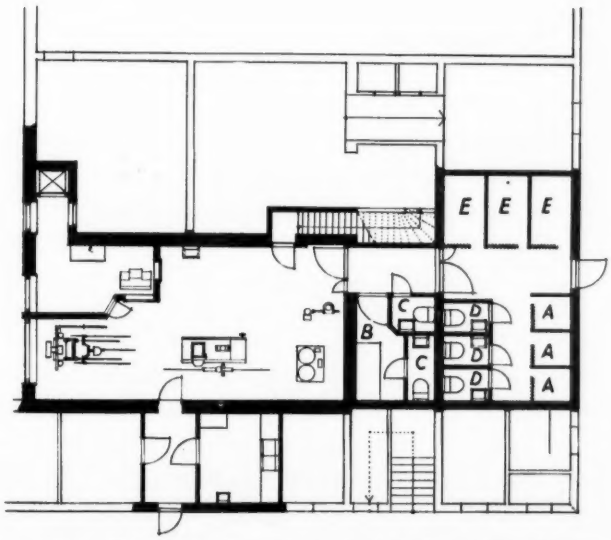


Abb. 1: Übersicht der Untersuchungsanlage mit Vorbereitungsräumen.

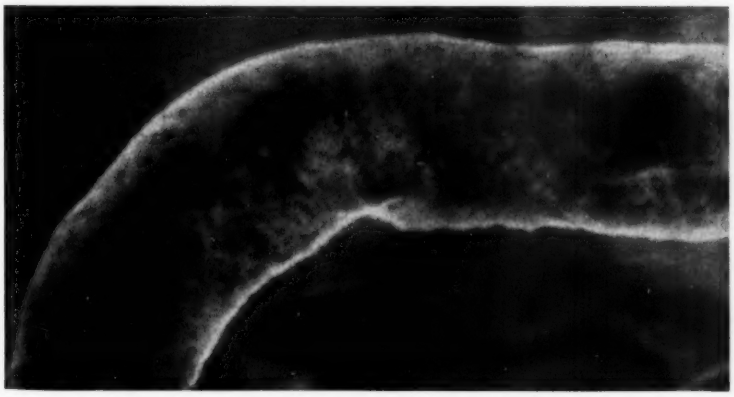


Abb. 3: Ulzeröse Kolitis an der Flexura hepatica, grobe Konturrauhigkeiten und granuläre Reliefvergröberung.

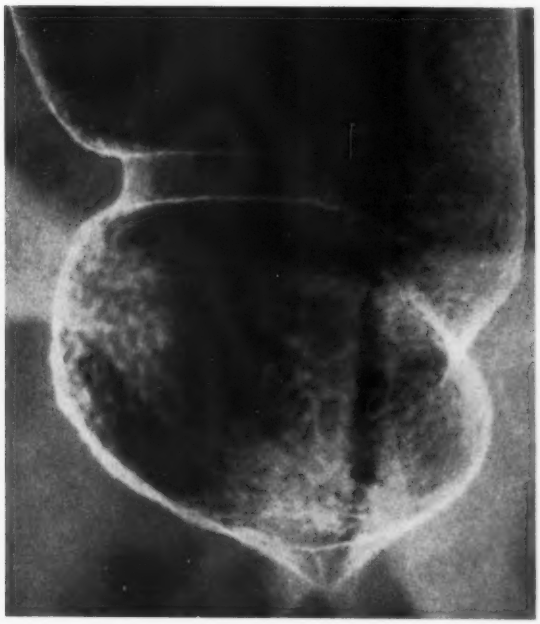
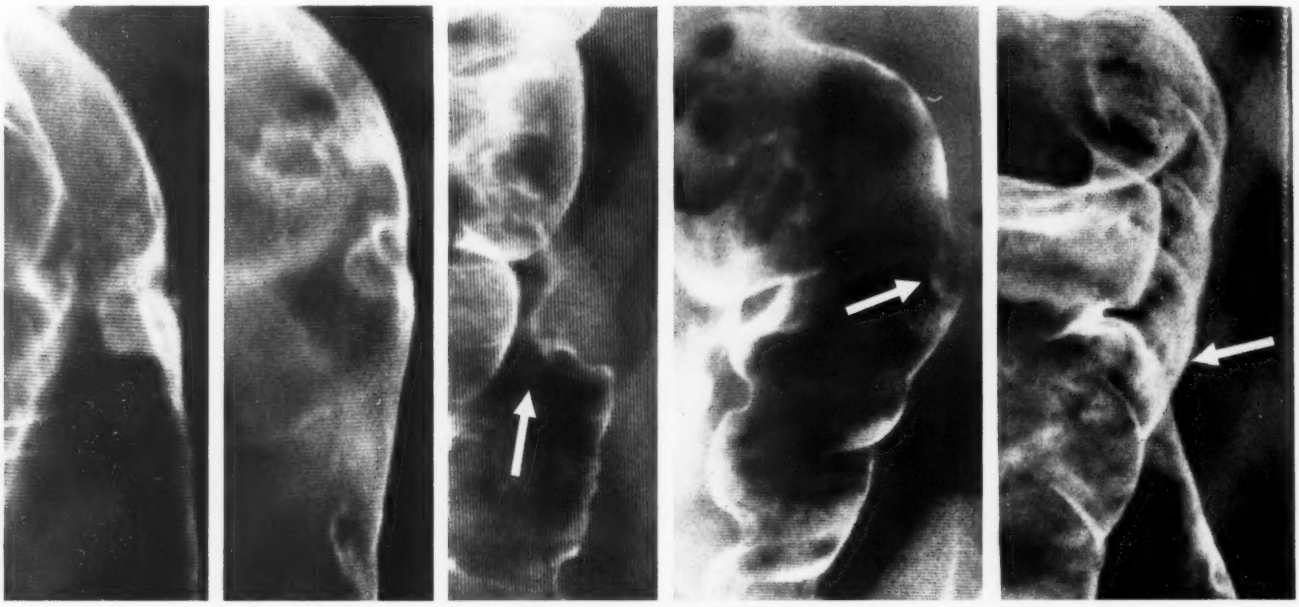
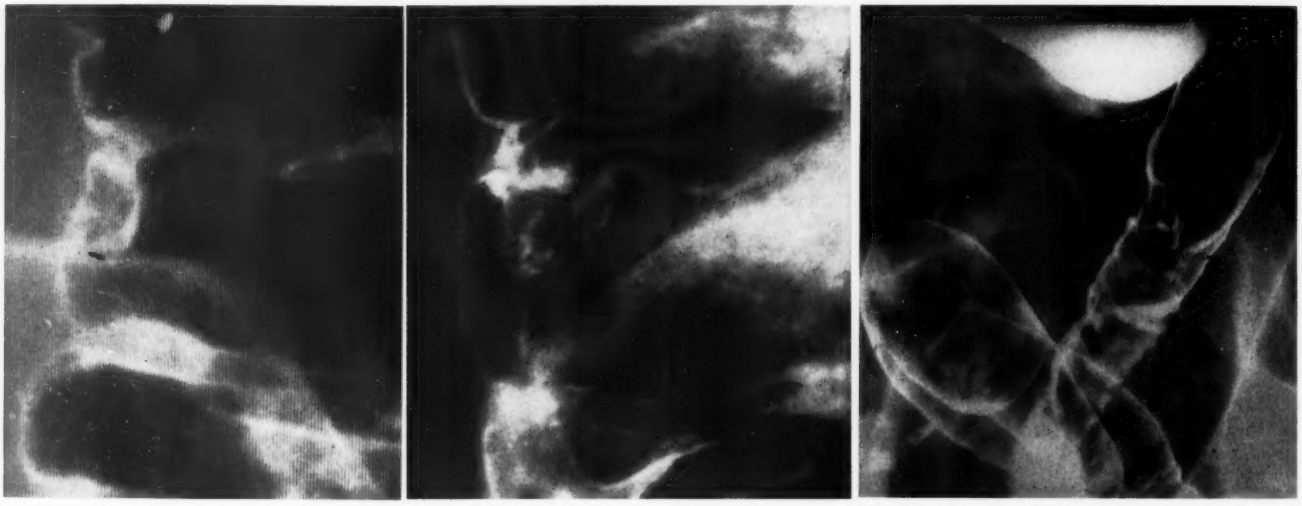


Abb. 2: Körnelige Vergröberung des Schleimhautreliefs bei Proktitis.



4a: 21/11 1953 4b: 11/8 1955 4c: 3/1 1956 4d: 16/8 1957 4e: 10/2 1958

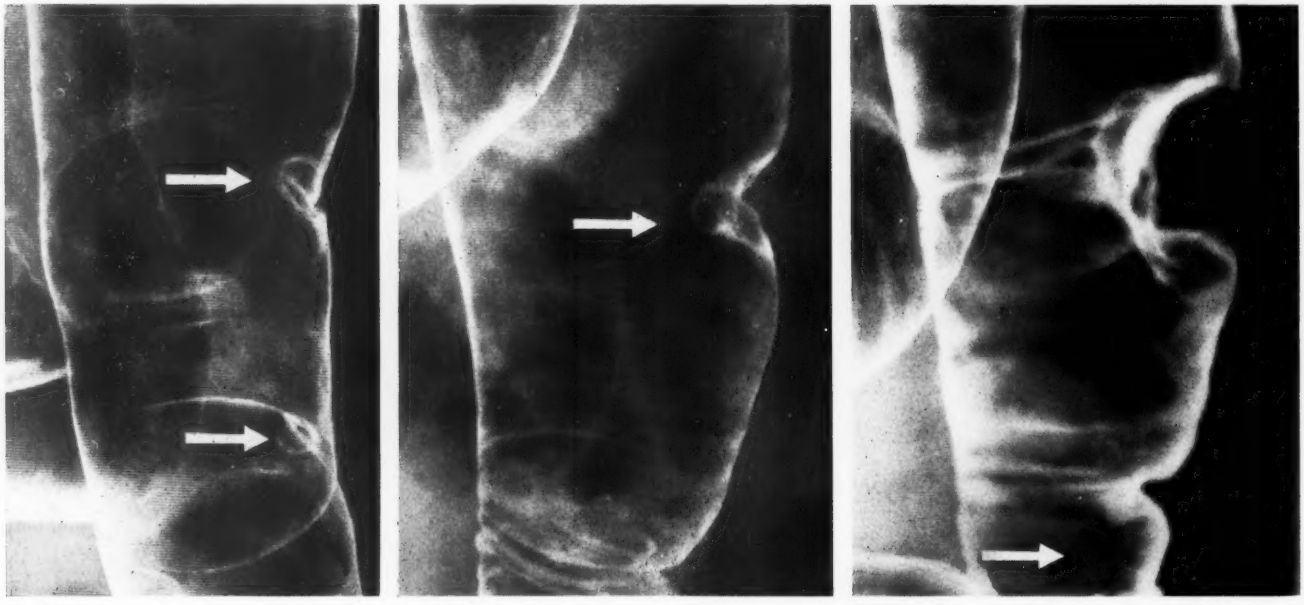
Abb. 4: Spontaner Rückgang eines Polypen im Kindesalter.



5a: 18/11 1953 5b: 23/4 1954

Abb. 5: Größenzunahme eines Polypen.

Abb. 6: Polypöse Neubildung mit Eindellung der Basis.



7a: 18/12 1953 7b: 7/1 1956 7c: 13/5 1957

Abb. 7: Entwicklung einer polypösen Neubildung zum Karzinom.

Abb. 1: Fall 37, 3 Mon., ♀. Hydrocephalus int. und ext. (Kleinhirntumor). Karotis-Angiogramm links: Die Siphonschlinge ist gespreizt, der Anteriorwinkel extrem offen. Die A. cerebri med. verläuft etwas aufgerichtet, die Äste sind dissoziiert und deren Enden stellenweise von der Tabula int. distant. Sämtliche Gefäßstämme und Äste sind drahtartig dünn und extrem gespannt. a = Anteriorwinkel; m = A. cerebri med.; S = Siphonschlinge.

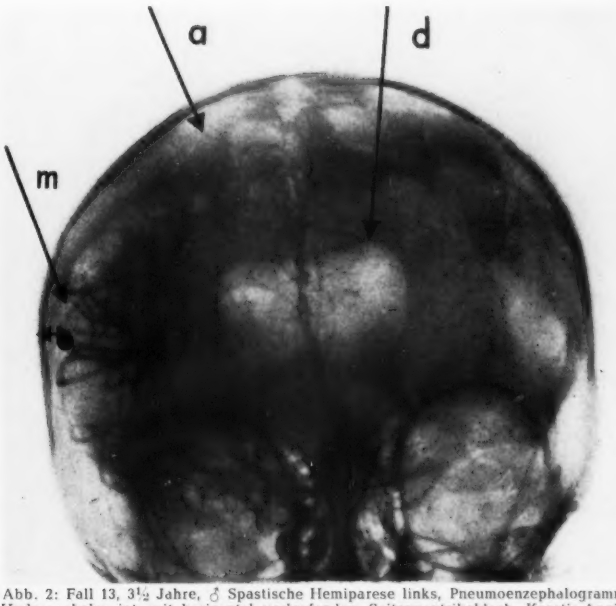


Abb. 2: Fall 13, 3½ Jahre, ♂ Spastische Hemiparese links, Pneumoenzephalogramm: Hydrocephalus int. mit horizontal verlaufendem Seitenventrikeldach. Karotis-Angiogramm rechts: Keine Seitenverlagerung der A. cerebri ant. Die Endäste der Aa. cerebri ant. und med. sind von der Tabula int. etwas distant. a = Endäste der A. cerebri ant.; m = Endäste der A. cerebri med.; d = horizontal verlaufendes Dach des S.V.

Abb. 3: Fall 13, Karotis-Angiogramm rechts: Etwas aufgerichtete Siphonschlinge, deutlich offenes Anteriorknie, etwas aufgerichtete A. cerebri med., Spannung der Gefäße. Geringe Distanz der Endäste von der Tabula int. a = offenes Anteriorknie; m = aufgerichtete A. cerebri med.; S = aufgerichtete Siphonschlinge.

Abb. 4: Fall 25, 3 Jahre, ♂. Motorischer und geistiger Entwicklungsrückstand. Pneumoenzephalogramm: Hydrozephalus int. links stärker als rechts. Das Dach der Seitenventrikel verläuft steil nach außen und oben. d = Dach der Seitenventrikel.

Abb. 5: Fall 25. Karotis-Angiogramm links unauffällig, insbesondere hinsichtlich der Form des Anteriorknies. a = unauffälliges Anterior-Knie.

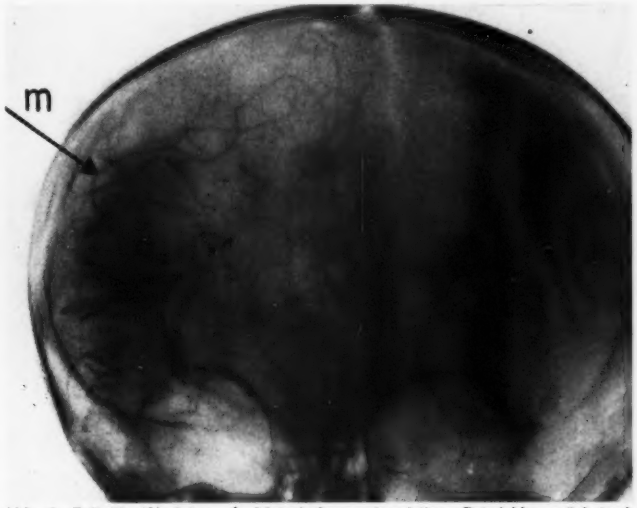


Abb. 6: Fall 23, 1½ Jahre, ♂. Motorischer und geistiger Entwicklungsrückstand. Karotisangiogramm rechts nach Pneumoenzephalographie: Keine Seitenverlagerung der A. cerebri. Die Endäste der Aa. cerebri ant. und med. erreichen nicht die Tabula int. m = Die Endäste der A. cerebri med.

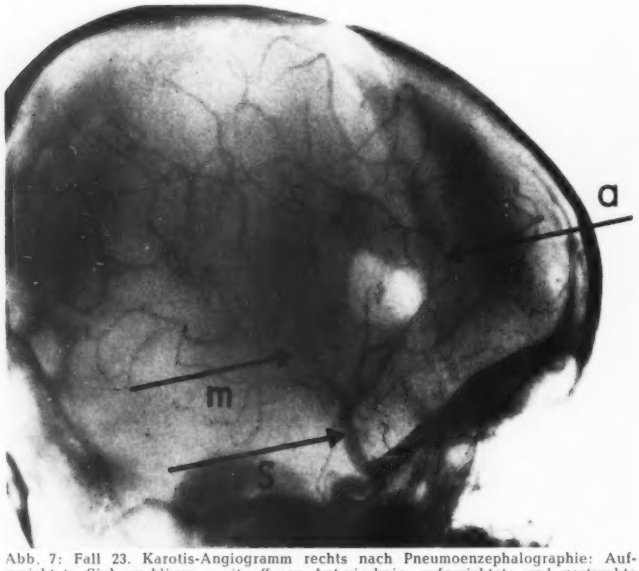


Abb. 7: Fall 23. Karotis-Angiogramm rechts nach Pneumoenzephalographie: Aufgerichtete Siphonschlinge, weit offenes Anteriorknie, aufgerichtete und gestreckte A. cerebri med., deren Endäste ebenso wie die der A. cerebri ant. an keiner Stelle die Tabula int. erreichen. a = offenes Anteriorknie; m = aufgerichtete und gestreckte A. cerebri med.; S = aufgerichtete Siphonschlinge.

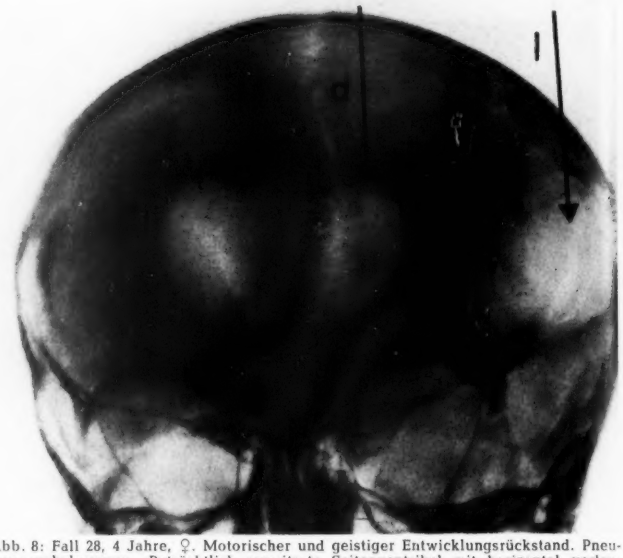


Abb. 8: Fall 28, 4 Jahre, ♀. Motorischer und geistiger Entwicklungsrückstand. Pneumoenzephalogramm: Beträchtlich erweiterte Seitenventrikel mit horizontal verlaufendem Dach. Luftansammlung an der Gehirnoberfläche links temporal. d = horizontal verlaufendes Dach des erweiterten Seitenventrikels; l = Luftansammlung an der Gehirnoberfläche temporal.

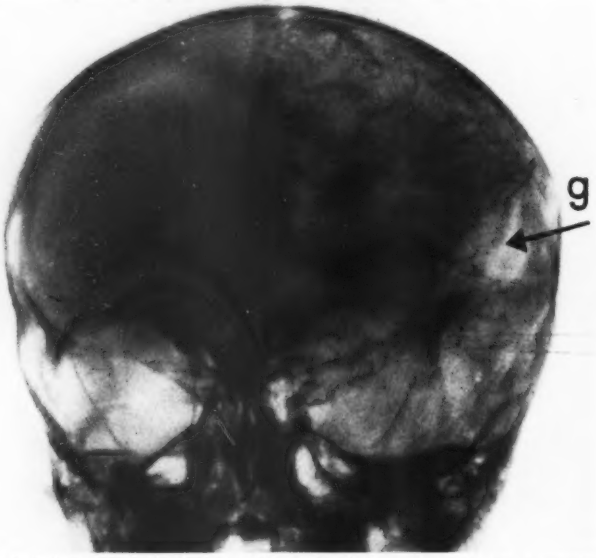


Abb. 9: Fall 28. Karotis-Angiogramm links: Keine Seitenverlagerung der A. cerebri ant. sin. Die A. cerebri med. ist ebenso wie die Inselschlingen nach oben verlagert, wobei sich ein gefäßfreier Bezirk links temporo-parietal findet. g = gefäßfreier Bezirk links temporo-parietal.

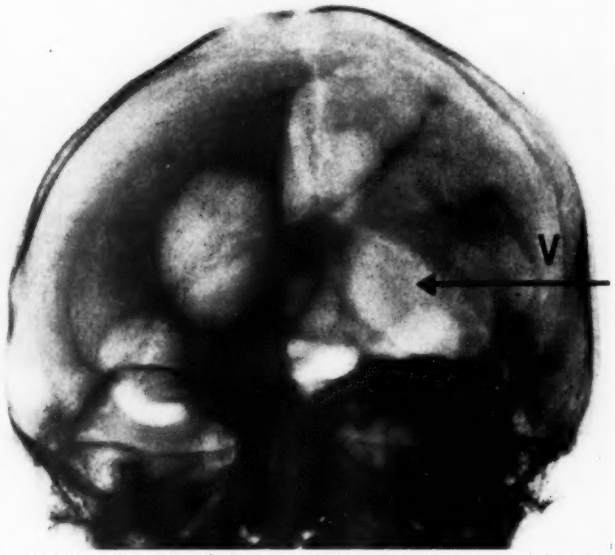


Abb. 10: Fall 18. 2⁶/₁₂ Jahre, ♀. Hydroenzephalodysplasie. Pneumoenzephalogramm: Hydrocephalus int. mit septierter extremer Erweiterung des linken Seitenventrikels. V = septierter, erweiterter Seitenventrikel links.

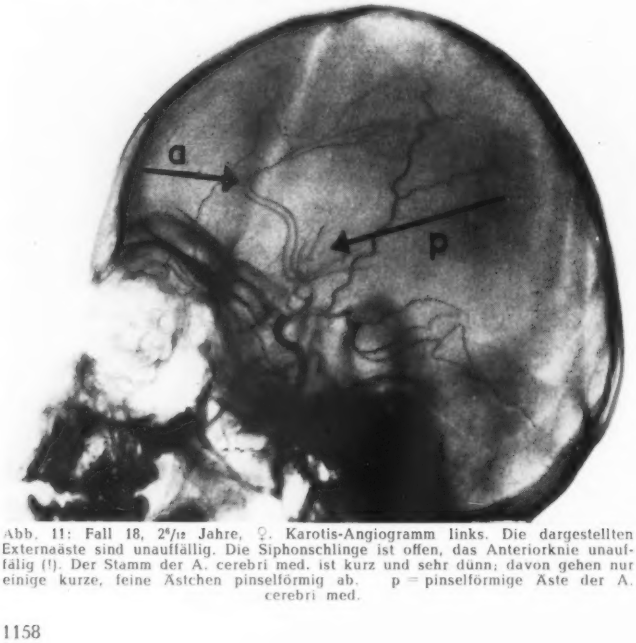


Abb. 11: Fall 18, 2⁶/₁₂ Jahre, ♀. Karotis-Angiogramm links. Die dargestellten Externaäste sind unauffällig. Die Siphonschlinge ist offen, das Anteriorknie unauffälig (!). Der Stamm der A. cerebri med. ist kurz und sehr dünn; davon gehen nur einige kurze, feine Ästchen pinselförmig ab. p = pinselförmige Äste der A. cerebri med.

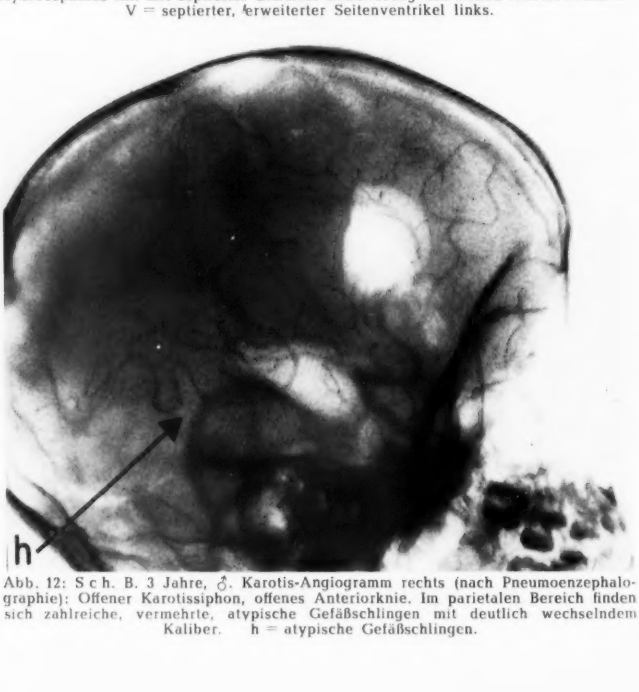


Abb. 12: Sch. B. 3 Jahre, ♂. Karotis-Angiogramm rechts (nach Pneumoenzephalographie): Offener Karotissiphon, offenes Anteriorknie. Im parietalen Bereich finden sich zahlreiche, vermehrte, atypische Gefäßschlingen mit deutlich wechselndem Kaliber. h = atypische Gefäßschlingen.

II. Die Physiologie der Fett-Mobilisierung

1. Nervöse Einflüsse.

Als Test der Fett-Mobilisierung wurde immer gern der Hungerhund im Phloridzin-Diabetes benutzt. Sobald der Glykogengehalt der Leber bis nahe zu dem Nullpunkt abgesunken ist, setzt eine Fettwanderung ein; die Fettzunahme in der Leber kann als Test dieser Fettwanderung benutzt werden. Neuerdings benutzt man die Maus im Hunger, bei der schon nach wenigen Stunden infolge des hohen Grundstoffwechsels ein vollkommener Schwund des Glykogens in der Leber eintritt und eine entsprechende Anhäufung von Fett daselbst zu verzeichnen ist (18). Im allgemeinen ist der Hunger-Stoffwechsel so reguliert, daß immer nur diejenige Fettmenge mobilisiert wird, die zur Verbrennung nötig ist, so daß es nicht oder kaum zu einer Fettanhäufung in der Leber kommt. Wie können wir uns heute diese Regulation in der Mobilisierung der Fettreserven vorstellen? Seitdem wir zeigen konnten (1926 [19]), daß nach Durchschneidung des oberen Brustmarkes die Fettwanderung nach der Leber beim Phloridzin-Hund nicht mehr zustande kommt, hat sich weiter gezeigt, daß das autonome Nervensystem ohne Zweifel eine wichtige Rolle in dieser Mobilisierung spielt. Die neuen Versuche von *R. L. Sidman* und *D. W. Fawcett* (13) z. B. zeigen, nach der schönen Methode von *Hausberger* (einseitige Durchschneidung der Nerven des Rükkenfettes und Benutzung der symmetrischen innervierten anderen Seite als Kontrolle) erneut den tiefen Einfluß der peripheren Nervendurchschneidung auf Glykogen- und Fettanhäufung in diesem Fettgewebe der Maus. Sowohl das periphere, sympathische Nervensystem, als auch Adrenalin wurden als aktive Mobilisatoren erkannt. Injektion von Adrenalin führt zu einer Abnahme des peripheren Fetts und zu einer Zunahme des Leberfetts. Demedullation der Nebenniere, ebenso Ergotamin-Behandlung reduzieren die Fett-Mobilisierung. Gibt man Adrenalin solchen Mäusen ohne Nebennierenmark, so tritt die Fettwanderung (durch Aethionin bewirkt) wieder ein. Die Adrenalin-Wirkung wurde aber nicht nur durch die Fett-Akkumulation in der Leber als Folge der Fett-Mobilisierung in der Peripherie nachgewiesen, sondern auch durch die direkte Wirkung auf das Fettgewebe selbst. Kurze Zeit nach Adrenalin-Injektion findet man eine Abnahme der Triglyzeride und eine Zunahme der Mono- und Diglyzeride im peripheren Fettgewebe als Zeichen des beginnenden Abbaus (20). Damit scheint der nicht genügend gewürdigte Einfluß des Sympathiko-Adrenal-Systems auf die Fett-Mobilisierung klar erwiesen zu sein. Noch nicht bekannt hingegen ist, ob nicht quantitative Unterschiede in verschiedenen Tierspezies und sogar bei verschiedenen Fettgewebsarten desselben Tieres vorhanden sind. Nicht sicher erwiesen ist, ob dem Parasympathikus ein gegenteiliger Einfluß auf das Fettgewebe zukommt (21).

2. Hormonaler Einfluß.

Die Wirkung des alkalischen Hypophysen-Vorderlappen-Extraktes auf die Fett-Mobiliserung ist gut begründet. Mit der fortschreitenden Reinigung der Vorderlappen-Hormone schien es zunächst wahrscheinlich, daß das Wachstums-Hormon selbst oder ein mit diesem eng verbundener Stoff für die lipokinetische Wirkung verantwortlich ist. Gegenwärtig weiß man, daß sowohl das Wachstums-Hormon als auch ACTH und TSH Fett mobilisierende und ketogenetische Eigenschaften haben, die nicht von einem einzigen selbständigen Faktor herrühren (22). Hypophysektomierte Tiere andererseits haben einen niedrigen Fettgehalt in der Leber, der durch Reize, die sonst zur Fettwanderung führen, nicht beeinflußt wird. Auch die Neigung zur Ketosis ist entsprechend verringert.

Seifter und seine *Mitarbeiter* (23) haben über Isolierung eines „Lipid-Mobilizer" (LM) aus dem Plasma von Tieren, die Cortison erhielten, berichtet. Ferner gelang ihnen, diesen Stoff aus dem Hypophysenhinterlappen von Schweinen zu gewinnen. Die physiologische Bedeutung dieses Stoffes steht jetzt zur Diskussion.

Der Einfluß der Nebennierenrinde auf die Fettmobilisierung scheint nach neuen Untersuchungen mehr permissiver Natur zu sein. — Schon lange war aufgefallen, daß die Leber zur Fett-Mobilisierung in der Peripherie in irgendeiner Beziehung stehen müsse; denn sobald die Glykogenwerte in der Leber sich dem 0-Punkt nähern, beginnt im allgemeinen das Fett aus der Peripherie nach der Leber zu wandern. *Tracht et al.* (24) konnten neuerdings zeigen, daß in eviszerierten (leberlosen) Tieren eine Fettabwanderung aus der Peripherie, welche beim nichteviszerierten Tier immer nachweisbar ist, nicht stattfindet.

Es ist zu bemerken, daß nicht aus allen Fettgeweben gleichmäßig leicht Fett mobilisiert werden kann. In dieser Beziehung scheinen auch bedeutende Spezies-Unterschiede zu bestehen.

Neuerdings versuchten in unserem Institut *Shapiro, Shafrir und Mitarbeiter* (25) die Abgabe von Fett aus Fettgewebe auch in vitro zu verfolgen (s. Fig. 1). Nach vielen vergeblichen Versuchen wurde die Annahme erörtert, daß Fettsäuren und Triglyzeride nur an Serumeiweiß gebunden aus der Zelle herausgelangen könnten. Bei der Prüfung verschiedener Medien zeigte sich, daß nur, wenn Serumalbumin anwesend war, der Austritt von Fettsäuren unterstützt wurde. Die Mobilisierung der Fettsäureester war in allen Fällen sehr langsam. Der Eiweißträger bei dieser Überführung konnte nur dadurch herausgefunden werden, daß man die Gewebs-Fettsäuren und Ester gezeichnet hat, indem man das Gewebe mit Radiostearinsäure inkubierte. Wenn dieses Gewebe dann in ein frisches Medium, welches Serum oder Serumalbumin enthielt, überführt wurde, konnten gezeichnete Fettsäuren, die mit der Albumin-Fraktion wanderten, auf einem Papier-Elektrophoretogramm gefunden werden. Da die Menge der „unsterified fatty acids" (UFA), welche in das Albumin-Medium überführt wurde, die UFA-Menge übertraf, die im Gewebe präformiert war, muß im Gewebe eine Abspaltung von Fettsäuren aus Triglyzeriden stattgefunden haben. Dieser Befund in vitro, daß UFA ein wichtiges Vehikel ist für den Fett-Transport in und aus dem Fettgewebe, verknüpft sich gut mit den neuen Befunden der Gruppe von *Anfinsen* (26) und *Dole* (27).

III. Zur Pathologie der Fettspeicherung

Nachdem sich neue Vorstellungen über die Bedeutung des Fettgewebes für die Physiologie der Speicherung und der Mobilisierung der Fettreserven herausgebildet haben, muß daran gedacht werden, daß dem Fettgewebe möglicherweise auch eine Bedeutung in der Pathologie der genannten Prozesse zukommt. Es ist heute von wenig Nutzen, allgemein von „Lipophilie" zu sprechen. Nach den neuen Kenntnissen in der Physiologie der Fettspeicherung oder Mobilisierung muß man prüfen, welche Störungen in jenen Regulations-Prozessen bekannt sind, welche zu einer übermäßigen Speicherung führen könnten. Was spricht zunächst überhaupt für eine Beteiligung des Fettgewebes bei der Pathogenese der Fettsucht? Es ist eine geläufige Tatsache, daß auch bei extremer Fettsucht es mehr oder weniger rasch zu einem neuen steady state kommt. Eine plausible Erklärung, wenn auch nicht die einzige, wäre, daß zwar noch eine Regulation in der Speicherung bzw. Mobilisierung der Fettreserven besteht, aber auf einer pathologischen Basis (wie wir es auch in der Pathologie anderer Regulationsformen finden). Weiterhin ist bekannt, daß in vielen Fällen die Fettanhäufung sich nicht auf den ganzen Körper ausdehnt, sondern daß nur bestimmte Teile befallen sind, während andere Teile sogar auffallend mager sein können. Bekannt aus der Tierphysiologie ist z. B. die Anhäufung des Fettes im Schwanz bestimmter Schafrassen, der sogenannte Fettschwanz. Bekannt ist auch die Anhäufung von Fett in Gürtelform an den Hüften mancher Frauen, die Anhäufung in der Bauchgegend, das bekannte Symptom des Mondgesichtes. *L. R. Müller* hat in seinem bekannten Buch schon vor vielen Jahren auf die Fettanhäufung in bestimmten Nervengebieten hingewiesen, obzwar ein seltener Fall, aber ein deutlicher Beweis für den Nerveneinfluß der pathologischen Fettanhäufung. Eine solche

topographische Fettsucht kann nicht nur mit einer allgemeinen Stoffwechselstörung zusammenhängen, sondern muß zum mindesten zum Teil örtlich bedingt sein, d. h. durch eine Veränderung der Regulation des Stoffwechsels im Fettgewebe selbst oder in seiner Innervation. Aus zahlreichen Daten ist sehr wohl bekannt, daß der Stoffwechsel des sogenannten Fettorgans nicht einheitlich ist, sondern daß große Unterschiede bestehen zwischen z. B. dem Rückenfett der Ratte und ihrem Leistenfett, zwischen dem Hodenfett und dem Mesenterialfett; ferner daß auch der Hormoneinfluß auf verschiedene Gewebe qualitativ oder quantitativ verschieden sein kann.

Was die Innervation anbetrifft, so wurde ausgeführt, daß das sympathiko-adrenale System einen oft bewiesenen Einfluß auf die Fettansammlung haben muß. Es wurde auch von einem gegenteiligen Einfluß des Vagus gesprochen, der aber noch nicht genügend bewiesen ist. Wenn wir eine Annahme uns zu eigen machen, die dem Kliniker sehr geläufig ist, nämlich die von einem Sympathiko-Tonus, so liegt der Gedanke nahe, daß bei Menschen mit einem Hypertonus des Sympathikus die Fettspeicherung gering, die bevorzugte Richtung die Fettmobilisierung sein wird, und umgekehrt bei Hypotonus. Da ferner wahrscheinlich ist, daß der Einfluß des Sympathikus auf verschiedene Fettgewebe mit verschiedenem Stoffwechsel verschieden ist, so wäre auch eine topographische Fettansammlung oder Fettverlust verständlich.

Nachdem die relativ intensive metabolische Tätigkeit des normalen Fettgewebes beschrieben wurde, muß man auch an eine pathologische Veränderung derselben denken. In einem grundlegenden Versuch zeigten *Salcedo und D. Stetten jr.* (28), daß bei bestimmten kongenital fettsüchtigen Mäusen die Mobilisation von Fettsäuren viel langsamer ist als bei normalen Kontrolltieren (sie benutzten Deuterium als Tracer). *J. Mayer und Mitarbeiter* (29) maßen den turnover von Fettsäuren in drei Formen von experimenteller Fettsucht, bei fettsüchtigen hyperglykämischen Mäusen, bei Goldthioglukose-Fettsucht, bei Mäusen und bei Ratten mit hypothalamischer Fettsucht. Beide Gruppen von fettsüchtigen Mäusen mobilisierten signifikant weniger Fettsäuren als Kontrolltiere; hypothalamische Ratten sehr viel weniger. Kein Zweifel, daß bei verschiedenen Formen von Fettsucht quantitative Unterschiede bestehen, aber auch, daß eine bedeutende Abnahme im turnover der Fettsäuren in der Fettsucht zu beobachten war. Ferner zeigten *J. Mayer und Mitarbeiter* (1955) (30), daß fettsüchtig hyperglykämische Mäuse und hypothalamisch fettsüchtige Ratten mehr C^{14} aus C^{14} carboxy gezeichnetem Azetat in ihrem Körperfett zurückhalten, Goldthioglukose-fettsüchtige Mäuse hingegen die gleiche Menge wie ihre Kontrollen, wenn der Versuch so geleitet wird, daß die Tiere deutlich an Gewicht abnehmen. Alle Fettsuchttiere hingegen halten mehr zurück als ihre Kontrollen, wenn sie im gleichen Gewicht gehalten werden. Es verhalten sich demnach wiederum verschiedene Formen der Fettsucht verschieden, es wird aber klar gezeigt, daß auch unter ungünstigen Bedingungen (50% Beschränkung in der Kalorienaufnahme) Retention von C^{14} in bestimmten Fettsuchten erfolgt, was eine tiefe Veränderung des Fettgewebsstoffwechsels voraussetzen muß. Diese Tiere fahren fort, Fett zu synthetisieren, sogar unter Bedingungen, die einer Synthese entgegengerichtet sind. Dieses Resultat steht im Einklang mit Befunden von *L. G. Alonso und T. H. Maren* (31), die zeigten, daß fettsüchtige, hyperglykämische Mäuse während Monaten unterernährt, bis zu einer Abnahme von ca. 30%, immer noch viel mehr Fett haben, als ihre ad libitum ernährten, nicht fettsüchtigen Kontrolltiere.

Anmerkungen zur Beeinflussung übermäßiger Fettanhäufung

Die der geäußerten Meinung nach zentrale Stellung des Fettgewebes bei der Speicherung und Mobilisierung des Reservefetts könnte auch der Beeinflussung der pathologischen Speicherung (Pharmakologie des Fettgewebes) neue Wege geben. Zum Beispiel wurde von der Bedeutung des Einflusses des Adreno-Sympathikus-Systems auf die Fettmobilisierung gesprochen. Man könnte sich leicht vorstellen, daß Antiadrenergische Substanzen, die sich besonders im Fettgewebe anhäufen, z. B. Dibenamin (32), den Sympathikotonus derartig herabsetzen, daß dadurch eine Akkumulation von Fett im Fettgewebe erreicht wird. Es wäre denkbar, daß andererseits adrenergische Substanzen, die sich besonders im Fettgewebe anhäufen, ohne allgemeine Wirkung hervorzurufen, lokalisiert im Fettgewebe, den Sympathikotonus verstärken und die Mobilisierung von Fett aus dem Fettgewebe begünstigen. Oder es gibt Barbiturate (33), die sich besonders im Fettgewebe konzentrieren; es wäre durchaus denkbar, durch diese eine lokale Herabsetzung des Stoffwechsels im Fettgewebe zu erzielen, ohne eine allgemeine Wirkung hervorzurufen. —

Zur Vermeidung der pathologischen Fettspeicherung wurde noch ein ganz anderer Weg versucht: nicht durch Herabsetzung der dargereichten Kalorienmengen, nicht durch die künstliche Herabsetzung des Appetits, sondern dadurch, daß man eine normale Nahrung verabreicht, aber den größten Teil der Kohlehydrate wieder abführt durch Erzeugung eines chronischen Phloridzin-Diabetes (Phloridzin in Öl-Emulsion). Einerseits erwies sich die Befürchtung, einen chronischen Nierenschaden dadurch hervorzurufen, als nicht berechtigt. Ratten, die während einer Woche oder mehr Phloridzin erhielten, hörten alsbald auf, Glukose im Urin auszuscheiden, sobald die Phloridzin-Zufuhr unterbrochen wurde; andererseits aber zeigten die Ratten eine derart vermehrte Nahrungsaufnahme, daß am Ende keine wesentliche Fettabnahme zu erzielen war.

Schrifttum: 1. Wertheimer, E. u. Shapiro, B.: Physiol. Rev., 28 (1948), S. 451. — 2. Wells, H. G.: J. Amer. med. Ass., 114 (1940), S. 2177 u. 2284. — 3. Clement, G.: Ann. Nutr. Aliment, 4 (1950), S. 295. — 4. Eger, W.: Medizinische (1954), 1, S. 20. — 5. Polonovski, M. u. Polonovski, J.: Giorn. Clin. Med., 36 (1953), S. 234. — 6. Shapiro, B. u. Wertheimer, E.: Metabolism, 5 (1956), S. 79. — 7. Shapiro, B.: Progr. Chem. Fats, 4 (1957), S. 178. — 8. Tuerkischer, E. u. Wertheimer, E.: J. Physiol., 100 (1942), S. 385; 103 (1945), S. 359. — 9. Shapiro, B. u. Wertheimer E.: J. Biol. Chem., 173 (1948), S. 725. — 10. Feller, D. D.: J. Biol. Chem., 206 (1954), S. 171. — 11. Hausberger, F. X., Milstein, S. M. u. Rutman, R. J.: J. Biol. Chem., 208 (1954), S. 431. 214 (1955), S. 483. Milstein, S. M. u. Hausberger, F. X.: Diabetes, 5 (1956), S. 89. — 12. Favarger, P. u. Gerlach, J.: Helv. Physiol. Pharm. Acta, 13 (1955), S. 91; 13 (1955), S. 96; Bodner, H. u. Farvarger, P.: Helv. Physiol. Acta, 15 (1957), S. 345. — 13. Sidman, R. L. u. Fawcett, D. W.: Anat. Rec., 118 (1954), S. 487. — 14. Itzhaki, S, u. Wertheimer, E.: Endocrinology, 61 (1957), S. 72. — 15. Krahl, E.: Diabetes, 5 (1956), S. 203. — 16. Shapiro, B., Weißmann, D., Bentor, V. u. Wertheimer, E.: Nature, 161 (1948), S. 482; Metabolism, 1 (1952), S. 396. — 17. Shapiro, B., Chowers, I. u. Rose, G.: Biochim. Biophys. Acta, 23 (1956), S. 115; 2nd. Intern. Confer. on the Biochemistry of Lipids, Gent (1953). — 18. Levin, L. u. Farber, R. K.: Recent Progress in Hormone Research, 7 (1952), S. 399. — 19. Wertheimer, E.: Pflüg. Arch. ges. Physiol., 213 (1926), S. 298. — 20. Waldstrom, L. B.: Nature, 179 (1957), S. 259. — 21. Kuré, K., Toshin, F. u. Okniaki, S.: Klin. Wschr., 16 (1937), S. 1789. — 22. Engel, F. L., Engel, M. G., u. McPherson, H. T.: Endocrinology, 61: (1957), S. 713. — 23. Seifter, J. u. Baeder, D. H.: Proc. Soc. Biol. Med., 86 (1954), S. 709; 91 (1956), S. 42; 93 (1956), S. 63; 95 (1957), S. 747. — 24. Tracht, M. E., Goldstein, N. S. u. Ramy, W. E.: Amer. J. Physiol., 187 (1956), S. 2. — 25. Reshef, L., Shafrir, E. u. Shapiro, B.: Metabolism (1958), (im Druck). — 26. Havel, R. J. u. Fredrickson, D. S.: J. Clin. Invest., 35 (1956), S. 1025. — 27. Dole, V. P.: The transport of nonesterified fatty acid in plasma. Symposium, Chemistry of Lipids as related to atherosclerosis. May, (1957). Ed. J. H. Page, Ch. C. Thomas, Springfield, Ill. — 28. Salcedo, J. u. Stetten, D. jr.: J. Biol. Chem., 151 (1943), S. 413. Mankin, H., Stevenson, J. A. F., Brobeck, J. R., Long C. N. H. u. Stetten, D. jr.: Endocrinology, 47 (1956), S. 443. — 29. Bates, N. W., Mayer, J. u. Nauss, S. F.: Amer. J. Physiol., 180 (1955), S. 304. — 30. Bates, N. W., Zomzely, O. u. Mayer, J.: Amer. J. Physiol., 181 (1955), S. 187. — 31. Alonso, L. G., Maren, T. H.: Fed. Proc., 13 (1954), S. 331. — 32. Brodie, B.B., Aronow, L. u. Axelrod, J.: Pharmac., 111 (1954), S. 21. — 33. Hermann, G. u. Wood, H. C.: IV, Proc. Soc. Biol. Med., 80 (1952), S. 318, See also J. Pharmacol., 105 (1952), S. 421.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. E. Wertheimer, Department of Biochemistry The Hebrew University Hadassah Medical School, P. O. Box 1172, Jerusalem, Israel.

DK 612.397

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Basel (Direktor: Prof. Dr. med. O. *Gsell*)

Fermente in der klinischen Diagnostik

von OTTO GSELL

Zusammenfassung: Die Fortschritte auf dem Gebiet der Enzymforschung lassen heute die Verwendung von Fermentaktivität in der klinischen Diagnostik in zunehmendem Maße zu. In vier verschiedenen Gebieten haben sich Fermentbestimmungen als diagnostische Methoden durchgesetzt, und zwar als

1. Laboratoriumsteste. Zu der schon früher gebräuchlichen Verwendung von Peroxydasen und von Urease in den medizinischen diagnostischen Laboratorien sind Thrombokinase für die Bestimmung der Prothrombinzeit und die Glukoseoxydasen für die Zuckerbestimmung als besonders wertvoll hinzugekommen.

2. Fermentnachweis in Exkreten, so im Duodenalsaft die einzelnen Pankreasfermente, im Stuhl Trypsin und Lysozym, im Urin zu der längst gebräuchlichen und immer noch wichtigsten Diastase die quantitative Bestimmung von Uropepsin, Urolipasen, Urokathepsin, sämtliche aber wegen großer Schwankungsbreite der Norm praktisch nur beschränkt zu brauchen, letztere in Prüfung als eine der Methoden zur sondenlosen Magenfunktionstestung. Im Vaginalsekret hat sich die Untersuchung auf β-Glukuronidase zur Diagnose von Genitalkarzinomen der histologischen Abstrichdiagnostik als unterlegen erwiesen.

3. Fermentnachweis im Blut, ev. im Liquor. Als sehr wertvoll sind hier zur Bestimmung der Diastase, Pankreasleiden und der alkalischen Phosphatase bei Leber- und Knochenerkrankungen, der sauern Phosphatase bei Prostatamalignom neuerdings die Bestimmung von Transaminasen, Aldolase, Milchsäure-dehydrogenase und Sorbitdehydrogenase hinzugekommen. Eigene Erhebungen mit der SGOT-Serumglutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase, gemeinsam mit *Dubach* durchgeführt, werden mitgeteilt. Erhöhungen der SGOT bei Herzinfarkt, bei Leberzellnekrosen mit maximalen Werten bei Hepatitis epidemica, bei ausgedehnten Skelettmuskelnekrosen, geringer Anstieg bei Lungeninfarkten, Schwangerschaftstoxikosen, deutliche Herabsetzung bei Schwangerschaftsübertragungen haben die Bestimmung zu einer diagnostisch wichtigen Routinemethode gemacht.

4. Fermentnachweis in Organpunktaten ist heute im Ausbau begriffen, ohne schon für die Praxis spruchreif zu sein.

Auf die zunehmende Bedeutung der Fermentkonstellationsdiagnostik mit der Verfolgung verschiedener Fermentaktivitäten in quantitativer und in zeitlicher Hinsicht wird hingewiesen. Sie ist schon jetzt für die Differenzierung von Ikterus wesentlich und sollte für die Beurteilung von Prognose und auch von therapeutischen Maßnahmen weiter ausgebaut werden.

Summary: Advances in the field of encymatic research led to an increased employment of ferment activity in the methods of clinical diagnosis. The assessment of ferments as a diagnostic method has succeeded in four different fields. These are:

1. Laboratory tests. Peroxydases and ureases have long been used in medical diagnostic laboratories. Particularly valuable additions are thrombokinase for the assessment of prothrombin time and glucose-oxydases for the assessment of sugar.

2. Demonstration of ferments in excretions. This concerns the individual pancreas ferments in the duodenal juice, as well as trypsin and lysocyme in faeces. The quantitative assessment of uropepsin, urolipases, urokathepsin in urine was added to that of diastase, which has long been in use and is still of great importance. All of them are only of limited use as their variation from normal values is large. The latter are at present the subject of investigations aiming at employing them as a gastric test without application of a gastric suction drainage. The examinations of β-glycuronidase in vaginal smears for the diagnosis of genital cancers have proved to be of less value than histological smear methods.

3. Demonstration of ferments in blood and possibly in spinal fluid. The assessments of diastase in cases of pancreatic diseases, of alcaline phosphatase in diseases of the liver and bones, and of acid phosphatase in cases of prostatic cancer were recently supplemented by assessment of transaminase, aldolase, lactic acid-dehydrogenase, and sorbitdehydrogenase. Own studies in cooperation with Dubach on GOT-serum glutaminic-acid-oxalic-acetic-acid-transaminase are reported upon. Increased values of SGOT in myocardial infarction and in necrosis of the liver cells, maximal values in epidemic hepatitis and in widely spread necroses of the skeleton muscles, slight increase in cases of pulmonary infarction and toxaemias of pregnancy, clear decrease in prolonged pregnancies, show the importance of this test as a diagnostic routine method.

4. Demonstration of ferments in specimens of organic punctures is now the subject of further investigations, however, not yet ready for routine work.

The increasing significance of ferment constellation diagnosis with examinations of quantitative and temporal ferment activity is referred to. It is already important for the differential diagnosis of jaundice and should undergo further perfection for the evaluation of prognosis and of therapeutic measures.

Die Fortschritte auf dem Gebiet der Enzymforschung beginnen in zunehmendem Maße für die ärztliche Diagnostik Früchte zu tragen. Grundbedingung hierfür ist der Ausbau relativ einfacher und dabei empfindlicher Methoden zur Bestimmung von Fermenten oder deren Effekte, so daß sie als Routinemethode in den klinischen Laboratorien ausführbar werden. Während in der Grundlagenforschung die Enzymologie eine immer wesentlichere Bedeutung erwirbt, sind bis vor kurzem nur wenige Fermente in der Krankheitsdiagnostik verwertbar gewesen.

Längst bekannt ist die **Diastase** als stärkespaltendes Ferment, das schon vor Mitte des letzten Jahrhunderts gefunden wurde und bei dem sich die einfache Meßmethode nach *Wohlgemuth* aus dem Jahre 1908, wenn auch modifiziert, mit dem Abbau einer Stärkelösung bis zum Sistieren der Blaufärbung nach Jodzusatz bewährt hat. Für die Erkennung von Pankreasläsionen ist dieses Ferment mit Bestimmung in Urin und Blut nun schon bald 50 Jahre zur Verwendung gekommen. Die nächste Gruppe, diejenige der **Phosphatasen,** Fermente, welche aus organischen Verbindungen Phosphorsäure abspalten oder anlagern, wurde zwar schon 1907 entdeckt, kam aber erst ab 1929—1930 in klinischen Gebrauch und hat sich heute in der Feststellung der alkalischen und der sauren Phosphatase, die zwei verschiedenen Funktionen entsprechen, in der Diagnostik durchgesetzt. Ganz neu, 1954/55, haben die **Transaminasen,** welche die NH_2-Gruppe von Aminosäuren auf Ketosäuren zu übertragen vermögen, in die Diagnostik Eingang gefunden. Daneben liegen eine Reihe weiterer Fermente von diagnostischer Bedeutung vor, von denen es aber fraglich bleibt, inwieweit sie sich in der täglichen Praxis einbürgern werden, einerseits weil eine quantitativ brauchbare Methodik oft zu kompliziert ist, andererseits weil für die Klinik nur massive Erhöhung oder Erniedrigung des Fermentgehaltes in einer Körperflüssigkeit oder in einem Gewebepunktat diagnostisch für bestimmte Krankheiten verwendbar sind und weil endlich eine Spezifität der Methode zu fordern ist. Die meisten Fermente finden sich aber in vielen Zellen oder Organen, haben wohl spezifische Wirkung, sind dagegen nur selten spezifisch für ein bestimmtes Krankheitsgeschehen.

Fermente sind biologische Katalysatoren, d. h. Katalysatoren, die von der lebenden Zelle erzeugt werden und intra- oder extrazellulär zur Wirkung gelangen. Nach der Definition von *Ostwald* ist Katalysator ein Agens, welches die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion beeinflußt, ohne in den Endprodukten der Reaktion zu erscheinen. Menge und chemische Zusammensetzung sind am Anfang wie am Ende seiner Wirkung die gleichen. Biologische Katalysatoren zeigen die Eigenschaft der Spezifität (s. *Baldwin*).

Die **Einteilung der Enzyme** kann entsprechend den Reaktionen, welche sie katalysieren, nach dem führenden Lehrbuch von *Leuthardt*, 1957, folgendermaßen gegeben werden:

1. Hydrolasen (hydrolytische Spaltung der Substrate)
2. Phosphorylasen (phosphorolytische Spaltung der Substrate).
3. Hydratasen (Wasserabspaltung und -Addition)
4. Desmolasen (Lösung und Bildung von C — C-Bindungen)
5. Transferasen = gruppenübertragende Fermente: Transphosphorylasen, Transaminasen, Transmethylasen, Transpeptidasen etz.
6. Isomerasen (Fermente, die eine intramolekulare Umlagerung ihrer Substrate hervorrufen).
7. Oxydo-Reduktasen (oxydierende und reduzierende Fermente).

Von seiten der klinischen Diagnostik ist dabei folgendes hervorzuheben:

1. Bei den hydrolysierenden Fermenten finden sich vor allem alle Verdauungsenzyme. In eine 1. Gruppe, welche C—N-Bindungen löst, gehören:

a) die Proteinasen, welche die Eiweißkörper selbst angreifen und den Abbau der großen Proteinmoleküle der Nahrung in kleinere Bruchstücke bewirken und die Peptidasen, die auf Peptide einwirken, d. h. den Eiweißkörperabbau vollenden, bis zu den Aminosäuren führen. Zu den Proteinasen gehören Pepsin aus dem Magensaft, wirksam bei stark saurer Reaktion, Trypsin und Chymotrypsin aus dem Pankreassaft, wirksam bei neutraler oder alkalischer Reaktion, und die intrazellulären autolytischen Enzyme, die man als Kathepsine bezeichnet, wirksam bei schwach saurer Reaktion. Unter den Peptidasen finden sich vor allem proteolytische Fermente des Darmsaftes, die man früher als einheitlichen Wirkstoff auffaßte und als Erepsin bezeichnet hat: Aminopeptidasen, Carboxypeptidasen etz.;

b) die Desaminasen, so die Arginase, die Histidase und dann vor allem die früh bekannte Urease, welche im Jahre 1926 als erstes kristallinisches Enzym gewonnen werden konnte. Sie baut Harnstoff zu NH_3 ab, kommt besonders in Samen, in Sojabohnen in hoher Konzentration vor, fehlt bei den Wirbeltieren fast vollständig.

In die 2. Gruppe, welche C—O-Bindungen löst, gehören:

c) die Esterasen, welche Hydrolyse der Ester aus Alkoholen und Fettsäuren durchführen, wie z. B. die Lipasen, die vorwiegend Triglyzeride (Fette) abbauen, die Cholinesterase, welche Azetylcholin spaltet und die Phosphatasen, welche esterartig gebundene Phosphorsäure spalten;

d) die Carbohydrasen mit den Hexosidasen, welche die einfachen Glykoside spalten, und die Polyasen, welche die höheren Kohlenhydrate, wie Stärke und Glykogen angreifen. Gut bekannt davon ist die Diastase oder Amylase, die als erste in der Diagnostik verwertet wurde, dann die heute in der Therapie gebrauchte Hyaluronidase sowie das später erwähnte Lysozym;

e) die Nukleasen, die hochmolekulare Nukleinsäuren hydrolytisch zerlegen in kleinere Bruchstücke, so z. B. die Ribonuklease und die Desoxyribonuklease.

2. Die Phosphorylasen spielen bei der von *Cori* untersuchten Glykogenolyse die Hauptrolle.

3. Unter den Hydratasen ist in der Medizin die Carboanhydrase bekanntgeworden, welche z. B. durch Diamox gehemmt wird.

4. Unter den Desmolasen sind bekannt die Decarboxylase, welche Kohlendioxyd anlagert und abspaltet. Die in der Hefe entdeckte Carboxylase katalysiert in Gegenwart eines Co-Enzyms, der Co-Carboxylase, identisch mit dem Aneurin-Pyrophosphat, α-Ketosäuren, besonders die Brenztraubensäure. Zu den anlagernden Enzymen gehört die Aldolase, ursprünglich in Hefe entdeckt.

5. Bei den Transferasen werden jetzt die verschiedenen Transaminasen diagnostisch gebraucht.

6. Unter den Isomerasen ist die Phosphotrioseisomerase bekannt geworden, die sich gewöhnlich zusammen mit Aldolase findet.

7. Unter den Oxydoreduktasen, von denen die Katalase bekannt ist, die Peroxydasen und Glukoseoxydasen in Laboratorien diagnostisch gebraucht werden, ist das Warburgsche Atmungsferment als eisenhaltiger Katalysator mit Funktion der Sauerstoffaktivierung in aerob lebenden Organismen erwähnt. In diese Gruppe reiht sich auch das Cytochromsystem ein, wobei die Cytochrome als Protein, die mit dem Hämoglobinaufbau in Beziehung stehen, in aeroben Zellen aller Art vorkommen. Dann gehören hierher die Reaktionen der Atmungskettenphosphorylierung, resp. die Fermentprozesse der Gewebsatmung und Energieübertragung.

Für die **klinische Diagnostik** sind Fermente zur Anwendung gekommen, wie Tab. 1 zeigt, als diagnostische Teste im Laboratorium (1), zur Bestimmung ihres Vorkommens in Sekreten und Exkreten (wie im Urin, in den Verdauungssäften (2), zur quantitativen Bestimmung im Blut, seltener auch im Liquor (3) und neuerdings in Organpunktaten (4).

Tabelle 1:

Anwendung von Fermenten in der klinischen Diagnostik

1. Als Laboratoriumstest
   - Peroxydase
   - Urease
   - Thrombokinase
   - Glukoseoxydase
2. Nachweis in Sekreten u. Exkreten
   - a) im Duodenalsaft:
     - Diastase
     - Lipase
     - Trypsin
   - b) im Stuhl
     - Lysozym
     - Trypsin
   - c) im Urin
     - Diastase
     - Uropepsin
     - Urokathepsin
     - Urolipase
   - d) im Vaginalsekret
     - β-Glucuronidase
3. Nachweis im Blut (Liquor)
   - Diastase
   - Phosphatasen < alkalisch / sauer
   - Transaminasen
   - Milchsäurehydrogenase
   - Sorbitdehydrogenase
   - Azetyl-Cholinesterase
   - Aldolase
   - Phosphohexo-isomerase
4. Nachweis in Organpunktaten.

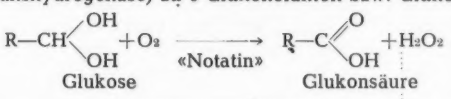
I. Unter den **Fermenttesten,** die im Laboratorium diagnostisch gebraucht werden, wobei diese Fermente aber evtl. im Organismus selbst nicht vorhanden sein müssen, gehören die schon längst in der Hämatologie bekannten Peroxydasereaktionen, welche in vitro das Vorkommen oxydierender Fermente in den Neutrophilen resp. deren Vorstufen und das Fehlen dieser Fermente in den lymphatischen Zellen diagnostisch mittels Färbereaktion ausnutzen.

Zu erwähnen sind ferner die Urease als Harnstoff abbauendes Ferment, das im medizinisch-chemischen Laboratorium in einer der lange gebräuchlichen Methoden für die Harnstoffbestimmung im Serum Verwendung findet, dann die Thrombokinase, das in den Blutplättchen und in vielen Gewebszellen vorhandene Ferment zum Aufbau des Prothrombins in das aktive Thrombin (für das Laboratorium erhältlich aus Gehirnmaterial), welches für die Bestimmung der Prothrombinzeit nach *Quick* notwendig ist und für die Überwachung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes unentbehrlich ist.

Neu ist die Anwendung der Glukoseoxydase für den Zuckernachweis im Urin in einem Enzymtest, im Handel als Tes-Tape und Clinistix. Bei Tes-Tape wird ein mit zwei Fermenten imprägniertes Papier gebraucht. Imprägniert in β-Glukosetranshydrogenase = Notatin, welches spezifisch Glukose und Mannose oxydiert, und eine Peroxydase. Bei Zusatz von Urin zum Papierstreifen, der gleichfalls Farbstoff enthält, wird mit zunehmendem Vorkommen von Zucker eine Farbänderung von Gelb über Grün bis zu Blauschwarz bewirkt, welche ein quantitatives Abschätzen des Zuckers gestattet.

Tab. 2: Prinzip der enzymatischen Glukosebestimmung *(Aebi)*

1. Enzymatische Oxydation der Glukose durch „Notatin" (= ß-Glukose-Transhydrogenase) zu δ-Glukonolakton bzw. Glukonsäure



2. Erfassung des gebildeten Peroxyds mit Hilfe eines Redox-Indikators

Als Chromogene werden meist Verwandte des Benzidins verwendet, z. B. o-Dianisidin oder o-Tolidin.

Tab. 2 zeigt die Vorgänge kurz auf. Das Testpapier muß lichtgeschützt aufbewahrt werden und die Reaktion ist periodisch mit einem üblichen Zuckertest zu vergleichen, um sicher zu sein, daß der Fermentzusatz noch aktiv ist. Auch zur Bestimmung des Blut- und Liquorzuckers wurde die Methode ausgearbeitet *(Middleton u. Griffiths)*.

II. **Fermentbestimmung in Exkreten,** wie im Duodenalsaft, im Stuhl und im Urin sind schon lange versucht worden. Im Duodenalsaft kann mit den altbekannten einfachen Testen Trypsin, Diastase, Lipase nachgewiesen werden. Die quantitativen Messungen sind nicht genau, was ja hier auch meist nicht gebraucht wird, diagnostisch wesentlich ist die Anwesenheit oder der Ausfall aller drei Fermente.

Im Stuhl ist die Bestimmung von Lysozym angewandt worden. Die Trypsinbestimmung nach *Schwachman* wird in der Pädiatrie für den Nachweis der Mucoviscoidosis angewandt. Die störende Anwesenheit von Magenpepsin wird durch Verwendung von Stuhlverdünnungen mit 5% Natriumbikarbonat ausgeschaltet.

Im Urin werden erst neuerdings quantitative Messungen von Uropepsin, Urokathepsin und Urolipasen, in der Vaginalflüssigkeit von β-Glukuronidase vorgenommen.

1. Lysozym.

Das 1922 von *Fleming* genauer untersuchte Lysozym, welches das Eiereiweiß abbaut, und vor allem die Zellwand vieler Bakterien auflöst, ist im menschlichen Organismus in vielen Zellen und Sekreten vorhanden. Vor allem findet es sich in den Tränen und in beträchtlicher Menge im Schleim des Magendarmkanals. Es ist erhöht im Magensaft von Ulkuspatienten, ganz besonders aber im Stuhl bei Colitis ulcerosa, wo der 24-Stundenwert bis um das 170fache des Gesunden betragen kann (s. Tab. 3).

Tab. 3: Lysozymgehalt des frischen Stuhls (Einheiten nach *Meyer* pro Gramm)

Gesunder	0,5— 10,0
Diarrhoe	0,4— 4,0
Obstipation	4,0
Colitis ulcerosa	
leichte Fälle	13 — 25
schwere Fälle	40 —120
Remission	0,7— 12,0
Ileitis regionalis	8,0

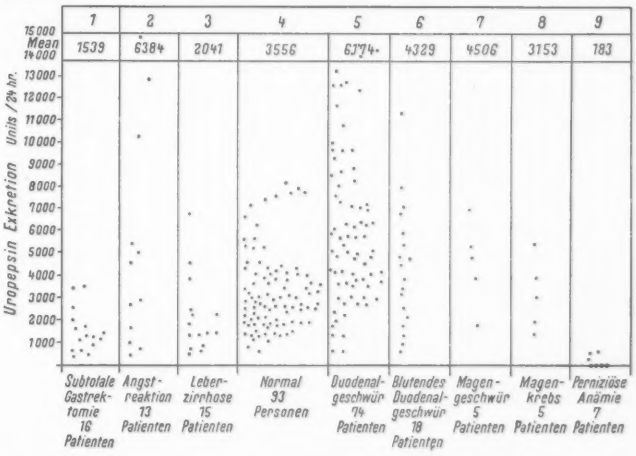
Man hat eine Lysozymtheorie der Colitis ulcerosa aufgestellt. Dieses Ferment soll darnach die Schleimhautschicht des Darmepithels auflösen und so die Darmschleimhaut den Proteasen der Bakterien und der körpereigenen Verdauungsfermente preisgeben. Die Verhältnisse sind aber nicht so einfach. Da schon psychische Erregungen zu einer Vermehrung des Lysozyms im Stuhl führen, und da bei Allergien im Magensaft vermehrte Mengen vorkommen, ist es begreiflich, daß die Bewertung dieses Fermentes in der praktischen Diagnostik schwierig und auch vieldeutig wird. So hat sich die Bestimmung dieses Enzyms nicht durchgesetzt.

2. Uropepsin.

Im Urin wird eine inaktive Vorstufe des Pepsins, das Pepsinogen, als proteolytisches Ferment ausgeschieden und auch heute noch Uropepsin genannt. Es stammt aus der Magenschleimhaut. Es fehlt im Urin bei perniziöser Anämie, bei Gastrektomie, ist herabgesetzt bei partieller Magenresektion, erhöht bei Magengeschwür, am höchsten bei Duodenalulkus. Erniedrigt wird es dagegen gefunden bei Magenkarzinom und ferner bei Nebennierenhypofunktion (Morbus Addison), bei Myxödem, bei Hyperemesis gravidarum. Aber — und hier zeigt sich die Schwierigkeit für die prognostische Bewertung — Stresswirkung über Hypothalamus-Hypophyse, auch seelische Belastungen, bedingen erhöhte Ausscheidung. Es ist also eine Vielheit pathologischer Zustände, welche Änderungen bewirken, was einer diagnostischen Verwendung im Wege steht.

So lautet das Ergebnis nach 960 Bestimmungen der Tagesausscheidungsmenge von Uropepsin bei 280 Personen durch *Corazza* und *Myerson*, daß der Test für die Differentialdiagnose von geringem Wert ist. Beträchtliche Schwankungen der Tagesmenge bestehen bei demselben Individuum und eine Überschneidung der Resultate zwischen normalen Personen und Patienten mit Ulcus duodeni oder gastrointestinaler Erkrankung fällt auf (s. Tab. 4).

Tab. 4 :



Sowohl physischer wie emotioneller Stress haben eine Wirkung auf die Uropepsinausscheidung. Nur bei perniziöser Anämie war Uropepsin stets abwesend oder sehr niedrig, was für die Unterscheidung von gewissen makrozytären Anämien gebraucht werden kann.

3. Urokathepsin.

Eine unspezifische Proteinase, die *Willstätter* und *Bamann* 1929 in der Magenschleimhaut entdeckten und Kathepsin nannten, findet sich in allen Zellen, vor allem aber, wie namentlich die Untersuchungen von *Buchs* und *Freudenberg* ergaben, in der Magenschleimhaut, wo es schon bei einem pH von 4—5 in den Verdauungsprozeß eingreift, also vor dem Pepsin mit seiner Wirkung von pH 2,0. Es wird mit dem Harn ausgeschieden und neuerdings als Urokathepsin mit vereinfachter Methodik bestimmt. Erniedrigte Werte fanden sich bei Unterernährung, Eiweißmangelzuständen, erhöhte bei entzündlichen oder tumorösen Prozessen mit Gewebseinschmelzungen, bei Nierenleiden und Kachexie. Da keine spezifische Funktion durch dieses Ferment geprüft wird, ist seine diagnostische Anwendung bis jetzt begrenzt geblieben.

Zur sondenlosen Magenfunktionsprüfung ist eine der angewandten Methoden die Urokathepsin-(UK-)bestimmung unter Verwendung des Edestinabbaus durch dieses Ferment im 24-Std.-Urin *(Baur)*. Fehlende oder niedrige UK-Ausscheidung findet sich bei totaler Gastrektomie und schwerer atrophischer Gastritis, höchste UK-Werte bei Ulcus duodeni und Reizzuständen des Magens ohne Schleimhautatrophie.

Eine erhebliche Störung der UK-Aktivität in einzelnen Fällen gestattet keinen sicheren Rückschluß auf das Magensaft-pH, gibt aber doch einen Hinweis auf die proteolytische Leistung des Magens, vor allem, ob diese bei Anazidität noch vorhanden ist *(van Eyken)*. Umständlich und für die ambulante Praxis problematisch ist die Notwendigkeit der Sammlung des 24-Std.-Urins für diesen Test, so daß begreiflicherweise andere Methoden für die sondenlose Magenfunktionsprüfung studiert wurden und sich bereits als überlegen erwiesen haben.

4. Die Urolipasen werden neuerdings als Test für Pankreasstörungen ausprobiert. Das Pankreaskarzinom geht meist mit normaler Serum- und Urin-Diastase einher. Die Hoffnung, in der Bestimmung der Urinlipase ein diagnostisches Zeichen zu finden, ist nach den Untersuchungen von *Nothmann u. Mitarbeitern* aber nicht in Erfüllung gegangen (normale Werte niedriger als 0,75 E., öfters erhöht bei Pankreatitis (1,0—3,35 E.). Bei Pankreaskarzinom soll nach Angaben dieser Autoren ein Ausbleiben der Lipasevermehrung auf Stimulation mit Sekretin, gemessen an der Konzentration der Lipase im Urin, bezeichnend sein. Ob dies regelmäßig zutrifft, müssen erst weitere Kontrollen ergeben.

5. β-Glucuronidase.

Dieses Ferment, das aus β-Glucuroniden Glucuronsäure abspaltet und das in fast allen bisher untersuchten tierischen Geweben vorkommt, hat man zur Diagnose von Genitalkarzinomen der Frau gebraucht, da hierbei in der Vaginalflüssigkeit erhöhte Werte feststellbar sind. Da aber auch in der Menopause ohne Karzinom sich erhöhte Werte fanden, ist die Bedeutung dieses Testes umstritten. Ganz allgemein kann gesagt werden, daß die Zellen bösartiger Tumoren einen erhöhten β-Glucuronidasegehalt aufweisen. Bei malignem Glioblastom fand man im Liquor einen erhöhten Gehalt an diesem Ferment.

III. **Fermentbestimmungen** quantitativer Art **im Blut und** eventuell **Liquor.**

Von den zahlreichen Fermentbestimmungen sind nur die wenigen, die sich für die Praxis als wesentlich erwiesen haben, hier gesondert besprochen.

6. Azetylcholinesterase und Cholinesterase.

Diese beiden Fermente spalten Azetylcholin, das Neurohormon des parasympathischen Nervensystems, und zwar bei verschiedenem pH-Optimum. Sie sind in allen menschlichen Geweben, die befähigt sind Impulse weiterzuleiten, nachgewiesen worden, so die Azetylcholinesterase in allen Nervenzellen und in den Synapsen, dann außer dem Nervengewebe in größerer Menge in den Plazenta und in den Erythrozyten, die Cholinesterase vor allem im Blutplasma, im Pankreas und in der Leber. Eine Abnahme der Esterasetätigkeit wird durch Oestrogen, Cortison, durch verschiedene Medikamente, vor allem aber durch Physostigmin und Prostigmin erreicht, die als Inhibitoren der Cholasen anzusehen sind.

In der Klinik hat die Bestimmung der Cholinesteraseaktivität im Serum große Schwankungsbreite der Normwerte gezeigt. Herabgesetzt sind sie bei Leberparenchymerkrankungen, so daß diese Bestimmung als Indikator der Leberfunktion an manchen Orten verwertet wird *(Kommerell u. Franken, Meier)*. Je ausgedehnter der Untergang der Leberzellen ist, desto geringer ist die Cholinesteraseaktivität des Serums. Dann ist sie auch herabgesetzt bei Kachexie, bei akuten Infektionskrankheiten, Schwangerschaftstoxikosen, Anämien. Eine Vermehrung findet sich bei nephrotischem Syndrom. Schwere Vergiftungen durch Insektizide und Kampfgase können eine Blockierung der Azetylcholinesterase bedingen. Man nennt diese Mittel deshalb Antiesterasen. Überdosierung von Prostigmin bei Myasthenia gravis kann zu cholinergischen Krisen führen, erkennbar durch Herabsetzung des Serumwertes dieses Ferments, während beim Grundleiden selbst keine Abweichungen des Esterasegehalts in den Muskeln und im Blut gefunden werden.

Praktisch hat sich dieses Ferment in der Diagnostik nicht durchgesetzt, mit einer Ausnahme, nämlich zur raschen Erkennung der Insektizidvergiftungen, bei denen ein Absinken des Cholinesterasewertes unter 40% als Zeichen für das Bestehen einer Vergiftung verwendet wird.

7. Aldolase.

Die Aldolase ist ein in den intermediären Kohlehydratstoffwechsel eingreifendes Ferment, das Fruktosediphosphorsäure in zwei Moleküle von Triosephosphaten spaltet. Es wurde 1934 entdeckt, aber erst seit wenigen Jahren klinisch verwendet. Es kommt in allen Zellen vor, vor allem aber in den Muskeln und in der Leber. Eine starke Erhöhung des Serumaldolasewertes, also vermehrter Übertritt ins Blut, zeigt sich bei zwei Leiden, bei der akuten Hepatitis und bei der progressiven Muskeldystrophie, wenn eine schwere Störung der Glykolyse im Muskel vorliegt. Bei Hepatitis kann es in Verbindung mit der gleichzeitigen Bestimmung der alkalischen Phosphatase für die Differentialdiagnose verwendet werden. Letztere steigt bei Verschlußikterus rasch hoch an. Stark erhöhte Aldolase zeigt im Gegensatz dazu einen Parenchymschaden auf. Bei Leberzirrhose, chronischem Leberschaden, Verschlußikterus kann Aldolase leicht erhöht sein, doch finden sich oft auch normale Werte (s. Tab. 5). Endlich ist beim Prostatakarzinom im Gegensatz zur Prostatahypertrophie eine Erhöhung der Serumaldolase gefunden worden.

Tab. 5:

	Aldolase-Einheiten pro ccm Serum	
	Durchschnittswert	Schwankungsbreite
Gesunde Personen	5,4	3,0— 8,0
akute Hepatitis	36,0	25,0—108,0
Chronische Hepatitis	4,4	1,0— 9,0
Leberzirrhose	7,6	3,1— 13,3
Steinverschluß der Gallenwege	7,7	3,3— 15,9
Karzinomträger	6,3	3,2— 14,1
Karzinom der Gallenwege mit Ikterus	8,7	2,2— 14,7
Progressive Muskeldystrophie *(Erb)*	20,2	8,6— 34,0
Prostatakarzinom		5,4— 26,0

Tab. 5 zeigt die Durchschnittswerte *(Bruns)*, aber auch die großen Schwankungsbreiten der Serumaldolase bei verschiedenen Affektionen. Bereits die Normwerte weisen beträchtliche Schwankungen auf, nach *Juveth* sogar 1,5—12 Aldolaseeinheiten (A.E.). Jede Muskeltätigkeit erhöht die A.E., ebenso jeder Alkoholgenuß, so daß nur massive Ausschläge verwendbar sind.

8. Phosphohexoisomerase.

Dieses Ferment mit katalytischem Effekt im Kohlehydratstoffwechsel wurde, gleich wie die Aldolase, bei Störungen der Leberzellfunktionen im Serum erhöht gefunden, dann aber auch bei Karzinommetastasen, doch steht es heute erst im Stadium der Prüfung (s. *Bruns* u. *Hinsberg*).

9. Diastasen.

Eine α-Amylase, welche Stärke und Glykogen zu dem Disaccharid Maltose abbaut und die schon 1831 von *Leuchs* im Speichel und 1845 von *Bouchardat* und *Sandras* im Pankreassaft entdeckt wurde, unterscheidet sich von einer β-Amylase, die das Stärkemolekül an den nichtreduzierenden Endgruppen angreift und in Pflanzen und Mikroorganismen enthalten ist. Die höchste Diastasekonzentration ist in der Bauchspeicheldrüse zu finden. Beträchtliche Mengen finden sich auch in den Speicheldrüsen. Eine Zunahme des Diastasegehaltes in Blut und Harn kommt bei Pankreas- und Speicheldrüsenerkrankungen vor, mit Werten über 32 Wohlgemuth-Einheiten im Blut, resp. 64 WE pro ccm im Harn. Erhöht sind die Werte bei akuter Pankreatitis, doch dauert die Hyperdiastasämie meist nur 24—48 Stunden. Erhöhte, aber längst nicht so hohe Werte werden auch bei Ulkusperforation und Ileus gesehen. Bei chronischer Pankreatitis sind wie-

derholte Bestimmungen über längere Zeitdauer wertvoll, da oft einzelne Zahlen erhöht sind, bedingt durch akute Schübe. Man hat von „Diastaseunruhe" *(Nusselt)* gesprochen. Gelegentlich erhöhte Werte finden sich bei Pankreaskopftumoren, dann nach Choledochussondierung, nach operativen Eingriffen im Abdomen, nach Bauchverletzungen, d. h. dort, wo eine vorübergehende Pankreasfunktionsstörung vorhanden ist. Die bei Erkrankungen der Speicheldrüsen auftretenden Diastaseerhöhungen haben kein besonderes diagnostisches Interesse, da hier die Differentialdiagnose kaum je Schwierigkeiten macht. Bei Nierenkrankheiten kann man eine erhöhte Blut- und gleichzeitig verminderte Urin-Diastase feststellen. Ein erniedrigter Diastasewert des Blutes findet sich bei Funktionsstörungen der Leber und, wohl auch auf gleicher Pathogenese beruhend, bei Pneumonien, Schwangerschaftstoxikosen. Leichte Erniedrigung wird öfters auch bei Diabetes mellitus und Hyperthyreose gesehen.

10. Phosphatasen.

Von den verschiedenen Phosphatasen hat sich die Bestimmung der alkalischen und der sauren Phosphatase im Serum allgemein durchgesetzt.

Die alkalische Serumphosphatase ist eine Phosphormonoesterase, die aus organischen Verbindungen Phosphorsäure abspaltet oder anlagert bei pH-Optimum von 8,9 bis 9,6. Sie findet sich in allen Zellen. Der größte Gehalt an alkalischer Phosphatase kommt in Dünndarmepithelien, in den Nieren, im Lymphgewebe, in den weißen Blutzellen und vor allem in dem im Wachstum begriffenen Knochen vor. Bei pathologischen Zuständen zeigen zwei Krankheitsgruppen erhöhte Werte im Serum (normal 1,5—4 Bodansky-Einheiten für Erwachsene, 5—12 E. bei Kindern und Jugendlichen).

Einmal ist die alkalische Serumphosphatase bei Leberkrankheiten erhöht, und zwar früh ansteigend bei jedem Verschluß-Ikterus, für den hohe alkalische Phosphatasewerte typisch sind, dann mäßiger vermehrt bei Cholangitis und erst bei biliärer Zirrhose sehr stark vermehrt. Relativ geringe Erhöhung zeigt die Hepatitis, bei der in den ersten zwei Wochen die Zahl meist noch normal ist und bei der nur eine mäßige Erhöhung im Ablauf des Leidens gefunden wird. Durch wiederholte Kontrollen läßt sich eine Leberfunktionsstörung gut kontrollieren, indem Erhöhungen jeweils Verschlimmerungen anzeigen. Leicht erhöhte Werte finden sich bei Leberzirrhosen, deutlichere bei größeren Krebsmetastasen in der Leber wie natürlich auch im Knochen. In Kombination mit anderen Fermentaktivitäten sind die Phosphatasebestimmungen in der Bewertung einer Leberschädigung sehr wertvoll (s. *Walser*).

Die zweite Gruppe mit alkalischer Phosphatase-Erhöhung umfaßt die Knochenkrankheiten, und zwar dort, wo eine vermehrte Osteoblastentätigkeit vorliegt (s. *Gsell u. Boesch, Koller et al.*), so bei Rachitis und Osteomalazie, besonders auch bei Morbus Paget, bei Morbus Recklinghausen infolge Hyperparathyreoidismus, dann bei malignen Knochentumoren wie Sarkom und bei Knochenmetastasen. Nicht erhöht sind die Werte bei der gewöhnlichen Osteoporose. Der alkalische Phosphatasewert gibt in Ergänzung zum Röntgenbild, das Osteoporose und Osteomalazie nicht unterscheiden läßt, wertvolle differentialdiagnostische Hinweise.

Die saure Phosphatase mit pH-Optimum bei 4,6 findet sich in großer Menge in der Prostata des erwachsenen Mannes, und nur in 100mal kleinerer Menge in Leber, Milz, Nieren und Erythrozyten. Die Bestimmung der sauren Serumphosphatase kommt bei Prostatakarzinom zur diagnostischen Anwendung. Sie ist neben der direkten Palpation zur Routineuntersuchung bei allen Prostataaffektionen geworden. Immerhin ist der Serumphosphatasegehalt bei Knochenmetastasen des Prostata-Ca viel stärker und regelmäßiger erhöht als bei lokalem Prostatakrebs, bei dem nach einer Zusammenstellung von *Bodansky* nur in 24% erhöhte Werte sich fanden. Erst bei Durchbrechung der Prostatakapsel durch den Tumor tritt vermehrt saure Phosphatase in das Serum über und zeigt sich dort in erhöhten Werten. Zu berücksichtigen ist, daß operative Eingriffe an der Prostata, aber auch schon Prostatamassagen zu einem vorübergehenden Anstieg der sauren Serumphosphataseaktivität durch Übertritt von saurer Phosphatase in das Blut führen können. Die Blutentnahme soll deshalb vor der lokalen Untersuchung erfolgen und die Bestimmung in genügend frischem Serum, da die Aktivität der Serumphosphatase besonders in Wärme rasch abnimmt (Aufbewahrung im Eisschrank) *(Rosenmund)*. So kann Fieber vorübergehend einen erhöhten Wert normalisieren. Die fortlaufende Bestimmung der sauren Serumphosphatase gibt heute den wichtigsten Maßstab für den Erfolg der Behandlung bei Prostatakarzinom. Ihr Rückgang nach Orchiektomie, bei Oestrogenbehandlung kann als Wegweiser für die Hormondosierung angesehen werden. Daß bei Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms gleichzeitig alkalische und saure Phosphatase erhöht sind, ist leicht verständlich. In der Gerichtsmedizin ist die Untersuchung der sauren Phosphatase von Wert, um Samenflecken zu identifizieren, da diese hohe Konzentrationen aufweisen.

11. Transaminasen.

Von den Transaminasen sind nach *Hoffmann* heute vier gesonderte Gruppen, die beim Auf- und Abbau der Aminosäuren beteiligt sind, abgrenzbar. In der Klinik werden jetzt vor allem zwei zur Diagnosestellung verwendet werden: die Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase = SGOT und die Glutaminsäure-Brenztraubensäure-Transaminase = SGBT. Die SGBT weist bei Herzinfarkt geringeren und kürzeren Anstieg, dagegen bei Leberschädigungen höhere Konzentrationen als die SGOT auf. Sie wird praktisch seltener bestimmt, da die SGOT genügende Orientierung gibt.

Das Verständnis für die klinische Ausnutzung der Transaminase läßt sich am besten aus der Kenntnis der SGOT-Aktivität in den einzelnen Organen ermessen, wie dies die Aufstellung in Abb. 6 zeigt am Beispiel des Hundes mit dem reich-

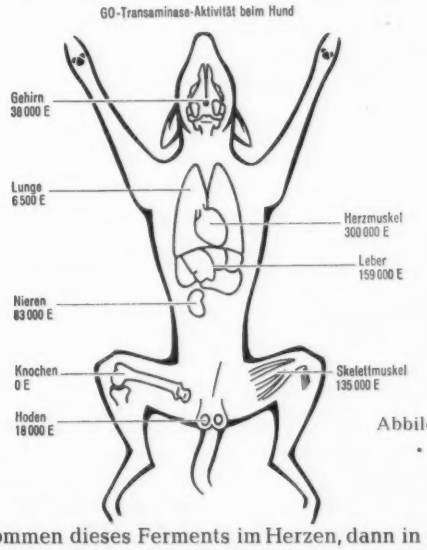
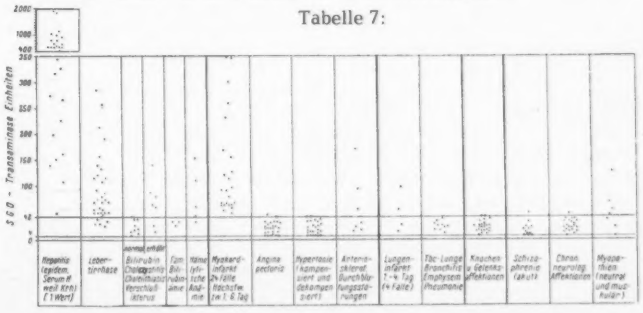


Abbildung 6

sten Vorkommen dieses Ferments im Herzen, dann in der Leber: Krankheitsprozesse hauptsächlich in drei verschiedenen Organen, im Myokard, in der Leber und in den Muskeln, können durch die SGOT erfasst werden, wobei Tab. 7 die Werte von 200 Bestimmungen an unserer Klinik wiedergibt.

Tabelle 7:



1. Herz: Beim Herzinfarkt steigt die SGOT ab 4. bis 6. Stunde stark an, bis zu einem Maximalwert nach 24—48 Stunden, und kehrt dann zwischen dem 4.—6. Tag wieder zur Norm zurück. Die Ursache dieses Serumanstiegs ist das „Ausfließen" der Transaminase aus dem nekrotischen Herzmuskelstück. Einige klinische Beispiele belegen diesen Ablauf, s. Tab. 7. Infarkte zeigen ab 7. Tag keine Erhöhung mehr, dagegen sind neu hinzutretende Infarzierungen wieder von einem Anstieg gefolgt. Die Transaminase ist deshalb für Rezidive und dort, wo das Elektrokardiogramm uncharakteristisch ist, wie bei Schenkelblock, WPW-Syndrom und Arrhythmien, äußerst wertvoll, in der Praxis dann vor allem dort, wo kein Ekg. gemacht werden kann.

Angina pectoris ohne Infarkt zeigt keine Transaminaseerhöhung, ebensowenig Hypertonie, nervöse Dystonie. Dagegen können rheumatische Myokarditiden Erhöhungen bewirken.

Lungenkrankheiten, wie Pneumonien, Bronchitiden, Tumormetastasen, ergeben normale Werte. Lungeninfarkte weisen normale oder nur geringgradige Erhöhungen auf, entsprechend dem im Vergleich zum Herz um 50mal niedrigeren Transaminasegehalt des Lungengewebes.

2. Leber: Bei akutem Leberzelltod steigt die Transaminaseaktivität an. Bei Hepatitis epidemica findet sich entsprechend der Schwere der Krankheit ein Anstieg auf oft sehr hohe Werte von 300 bis über 1000 E. und dann ein langsamer Abfall, meist über vier Wochen. Auch Serumhepatitis, infektiöser Ikterus bei Morbus Weil zeigen diese Erhöhung, in verschieden starkem Grad auch alle toxischen Leberschädigungen bei Vergiftungen, wie mit Tetrachlorkohlenstoff, Atophan, Largactil. Bei Leberzirrhose ist die Erhöhung gewöhnlich nur gering. Diese zeigt dann einen aktiven Schub mit Leberzellnekrosen an. Gerade hier läßt die wiederholte Prüfung der SGOT-Werte wertvolle Folgerungen auf den Zustand der Zirrhose zu. Bei weiteren Leberleiden, wie Tumormetastasen, Echinokokkus, Cholangitis, sind Transaminase-Erhöhungen möglich, wenn Zellnekrosen vorliegen, bleiben aber auch hier meist gering, s. Tab. 7. Ein Anstieg fehlt bei extrahepatischem Verschlußikterus, solange die Cholostase noch nicht zu stärkerer Leberzellschädigung geführt hat. In der terminalen Phase des Leberkomas fällt der Titer von Transaminase und alkalischer Phosphatase stark ab, was prognostisch ein ungünstiges Zeichen ist.

3. Muskeln: Da Skelettmuskeln reich an SGOT sind, können sich Erhöhungen bei Myopathien mit Muskelzellnekrosen finden, wie dies uns zwei eigene Beobachtungen mit akutem Schub bewiesen. Auch große Muskelzertrümmerungen nach Trauma (Operationen) zeigen SGOT-Erhöhungen innerhalb der ersten zehn Tage nach dem Vorfall.

4. Varia: Bei interstitieller Nephritis stellten wir leicht erhöhte Werte bis 70 E. in 5 von zehn Fällen fest, die aber möglicherweise auf gleichzeitige Leberschädigung zurückzuführen sind. Urämie als solche macht keine Erhöhung. Es finden sich ferner SGOT-Erhöhungen bei schweren Schwangerschaftstoxikosen *(Dubach* und *Stamm)*, verständlich durch Leberzellnekrosen, dann auch bei akuter Pankreatitis. Nekrosen im Zentralnervensystem setzen nur wenig Transaminase frei, z. B. Enzephalomalazien, so daß Liquortransaminasebestimmungen keine deutlichen Erhöhungen angeben. Der normale SGOT-Liquorwert ist wesentlich niedriger als derjenige des Serums und liegt zwischen 10—20 E. Niedrige Durchschnittswerte der SGOT fanden wir in den letzten Schwangerschaftsmonaten, erniedrigte bei der Übertragung.

Zur Methodik ist hervorzuheben, daß durch die kolorimetrische Methode, wie sie *Dubach* ausgearbeitet hat, die Bestimmung einfacher und weniger kostspielig geworden ist. Für klinische Belange erweist sich diese rasch durchführbare Methode als gut brauchbar, wobei die Normalwerte sich zwischen 4—42 E. bewegen. Die Transaminase-Bestimmungen erfordern sofortige Einsendung des Blutes, da bei normaler Temperatur die Transaminaseaktivität im Serum sukzessive abnimmt. Lagerung auf Eis verhindert diesen Prozeß. Es ist darauf zu achten, daß das eingesandte Blut innert 6 Stunden im Laboratorium eintrifft und dort gleich im Eisschrank gelagert wird, wenn die Untersuchung nicht sofort erfolgt.

Mit der Glutamin-Brenztraubensäure-Transaminase (SGBT) haben *Horn* und *Amelung, Franken* (s. dort Lit.) erhöhte Werte bei akuter Hepatitis, dagegen normale oder nur wenig erhöhte bei Verschlußikterus durch Karzinom oder durch Steine gefunden. Normale oder nur kaum angestiegene SGBT bei einem Ikterus schließt eine akute Hepatitis aus. Bei chronischen Leberleiden, vor allem bei Zirrhose, sind die Werte fast stets normal, so daß hier die SGOT mit Anstieg bei allen Schüben mit Zellnekrosen bessere Auskunft gibt. Die Bestimmung der letztgenannten Transaminase scheint nach unseren Erfahrungen so eindeutige Resultate zu zeigen, daß die SGBT-Bestimmung sich für die Praxis erübrigt.

12. Milchsäuredehydrogenase (M.D.H.).

Dieses 1919 von *Meyerhof* im quergestreiften Muskel entdeckte Ferment, das die Reaktion Brenztraubensäure zu Milchsäure katalysiert, findet sich vor allem im Skelettmuskel und in den Nieren, dann in Herzmuskel, Leber und im Tumorgewebe. Es zeigt aber beträchtliche Schwankungen in seinem quantitativen Vorkommen. Sicher erhöht ist der Serumgehalt bei Herzinfarkt, scheinbar länger als die Transaminasen. Nach der maximalen Erhöhung am 2. und 3. Tag fällt der M.D.H.-Wert langsam ab, um die Norm später als die SGOT am 6.—11. Tag zu erreichen *(Mac Donald et al.,* 44 Infarktfälle, Normalwert unter 313 E., Höchstwerte bis 4000 E.). Erhöht war der Serumwert bei Leberzellnekrosen, diabetischer Azidose, Lymphogranulom, Mononucleosis infectiosa und zerebraler Infarzierung. Eine regelmäßige Erhöhung fand sich bei Krebsleiden, aber nur bei weit fortgeschrittenen Karzinomfällen, so daß der Reaktion frühdiagnostische Bedeutung nicht zukommt. Der starke Anstieg der Milchsäure-Dehydrogenase beim malignen Verschluß der Gallenwege im Gegensatz zur benignen Obstruktion ist als differentialdiagnostisch wertvoll bezeichnet worden *(Amelung* und *Horn)*. Bei karzinomatösen pleuralen und peritonealen Exsudaten fand sich im serösen Punktat ein höherer Wert der Milchsäuredehydrogenase als im Blut. Umgekehrt war in den nicht karzinombedingten Exsudaten dieser Wert niedriger als im Serum, so daß für unklare Fälle, in denen auch die histologische Exsudatuntersuchung keine Klarheit bringt, diese Fermentbestimmung verwendet werden kann *(F. und R. Wroblewski)*. Die Erhöhung im Serum bei myeloischen und lymphatischen Leukämien wird praktisch nicht verwendet, da diese Krankheiten mit einfacheren Methoden schon lange zu diagnostizieren sind.

13. Die Sorbitdehydrogenase.

Diese soll eine erhöhte Aktivität im menschlichen Serum nur bei Hepatitiskranken zeigen *(Gerlach)*. Dieses Ferment findet sich in der Leber aller Säugetiere, wogegen andere Organe (bis auf die Genitalorgane) nur wenig oder keine Sorbitdehydrogenase enthalten. Nach den noch beschränkten Erfahrungen führte Leberzirrhose ebensowenig wie Verschlußikterus zu einem Übertritt dieses Fermentes in das Blut. Es wird sich zeigen, ob die Bestimmung der Sorbitdehydrogenase im Serum zu einem spezifischen Test, welcher auf eine starke Funktionsänderung der Leberzelle schließen läßt, ausgebaut werden kann.

Für die ärztliche Diagnostik erweist sich eine Kombination verschiedener Fermentteste immer mehr als wertvoll. Eine solche Fermentkonstellationsdiagnostik kommt heute für die Ikterusdifferenzierung in Betracht. Es sollten dabei nicht nur verschiedene Fermente bestimmt, sondern vor allem auch wiederholte Kontrollen im Verlaufe gemacht werden. Denn aus der Entwicklung der einzelnen Fermentwerte lassen sich am besten Schlüsse ziehen. Während bei Verschlußikterus die alkalische Phosphatase stark erhöhte, Transaminase und Aldolase nur leicht erhöhte Zahlen geben, die Thymoltrübungsreaktion niedrig bleibt und endlich Milchsäuredehydrogenase bei krebsbedingtem Verschluß stark ansteigt, sind bei Hepatitis Transaminase und Aldolase besonders hoch, die alkalische Phosphatase dagegen nur wenig vermehrt und

relativ langsam ansteigend und auch die Milchsäuredehydrogenase nur wenig erhöht. Bei Zirrhosen sind nur bei schubweise auftretenden Nekrosen die sonst normalen Werte stärker ansteigend, dafür die Kolloidteste stark pathologisch *(Markoff* und *Allgöwer). Wroblewski* betont, daß bei Obstruktionsikterus die alkalische Serumphosphatase mehr als 10 Einheiten beträgt und die SGP-Transaminase stärker erhöht ist (bis zu 400) als die SGO-Transaminase (unter 300). Bei akuter Hepatitis steigen die SGOT-Werte über 400, die SGPT-Zahlen auf 600 und mehr, die alkalische Phosphatase ist dagegen nicht oder nur leicht erhöht. Bei Zirrhose ist die alkalische Phosphatase ebenfalls niedrig, zwischen 4—15 Einheiten, die SGOT, wie gesagt, nur zeitweise mäßig erhöht, 40—300. Schwankungen der Fermentaktivitäten können durch gleichzeitige und wiederholte Bestimmung mehrerer Fermente im Serum diagnostisch verwendbar werden. So zeigen beim Herzinfarkt Milchsäurehydrogenase, Aldolase und Transaminase eine Aktivitätserhöhung, dagegen Cholinesterase, Tributyrinase eine Verminderung. *Hauß* und *Leppelmann* wiesen darauf hin, daß auch andere akute Krankheitszustände, vor allem schwere Infektionen, Fermentschwankungen bedingen können.

Die hier gegebene Aufzählung umfaßt nur einen Bruchteil aus den jahrelangen Bestrebungen, Fermentteste diagnostisch zu verwenden, wofür besonders auf das neue Buch „Enzymopathologie" von *Richterich* hingewiesen sei. Nicht eingegangen wurde auf die vielen Bemühungen, eine für die Krebsdiagnostik verwendbare Fermentuntersuchung zu finden. Bis anhin blieben alle Bestrebungen ohne dauernden Erfolg. Auch um die experimentell zuwenig belegten Abwehrfermente *Abderhaldens,* die im Harn ausgeschiedenen Proteinasen für Abbau körperfremder störender Eiweißstoffe, welche für die Krebserfassung ebenfalls erprobt wurden, ist es wieder still geworden. Nicht besprochen sind auch die wertvollen, für die Diagnostik aber noch kaum verwendbaren Fermentbestimmungen in Organpunktaten, z. B. Leber, Knochenmark *(Schmidt, Vanotti).* Für die Praxis haben sich aus den unzähligen Arbeiten heute bereits einige wichtige Teste entwickelt, deren Kenntnis und deren Anwendung für die Krankheitserkennung wertvoll sind.

Schrifttum: Aebi, H.: Schweiz. med. Wschr., 87 (1957), S. 549. — Amelung, D. u. Horn, H. D.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 1701. — Baldwin, E.: Biochemie, Einführung in ihre Dynamik, Verlag Chemie G. m. b. H. Weinheim/Bergstraße (1957). — Baur, H. u. van Eycken, H.: Helv. Med. Acta, 23 (1956), S. 623. — Bruns, F. u. Puls, W.: Klin. Wschr. (1954), S. 656. — Bruns, F. u. Steinberg, K.: Biochem. Z., 325 (1954), S. 532. — Corazza, L. J. u. Myerson, R. M.: J. Amer. med. Ass., 165 (1957), S. 146 — Dubach, U. C.: Helv. Med. Acta, 24 (1957), S. 357 u. 25, im Druck, (1958), Z. klin. Med., 154 (1957), S. 593. Schweiz. med. Wschr., 87 (1957), S. 185. — Dubach, U. C. u. Stamm, H.: Arch. Gynäk., im Druck (1958). — Eycken van, H.: Schweiz. med. Wschr., 87 (1957), S. 1002. — Franken, F. H.: Klin. Wschr. (1957), S. 1203. — Gerlach, U.: Klin. Wschr. (1957), S. 1144. — Gsell, O. u. Boesch, F.: Praxis (1948), Nr. 13. — Hauß, W., Leppelmann, J. H. u. Plänitz, H.: Klin. Wschr., 35 (1957), S. 957. — Horn, A. D. u. Amelung, D.: Dtsch. med. Wschr., 82 (1957), S. 619. — Juveth, H.: Z. klin. Med., 154 (1957), S. 569. — Koller, F., Rosenmund, A. u. Zuppinger, A.: Helv. Med. Acta, 15 (1948), S. 356. — Kommerell, B. u. Franken, F. H.: Dtsch. med. Wschr., 82 (1956), S. 1959. — Leuthardt, F.: Lehrbuch der physiol. Chemie, 13. Aufl. Berlin, Springer (1957). — Maier, E. H.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 1674. — Markoff, N. u. Allgöwer, M.: Schweiz. med. Wschr., 87 (1957), S. 1265. — Meyer, K.: Amer. J. Med., 5 (1948), S. 496.— Middleton, J. E. u. Griffits, W. J.: Brit. Med. J. (1957), S. 1525. — Nothmann, M. M., Pratt, J. St. u. Callow, A. D.: Arch. int. Med., 100 (1957), S. 221. — Richterich, R.: Springer-Verlag Berlin (1958). — Rosenmund, H.: Helv. Med. Acta, Suppl., 33 (1953). — Schmidt, E., Schmidt, F. W. u. Wildhirt, E.: Klin. Wschr., 35 (1957), S. 842 u. 36 (1958), S. 172, 237, 280. — Vanotti, A.: Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. im Druck (1958). — Walser, A.: Praxis, Schweiz. Rdsch. Med., 47 (1958), S. 389. — Wróblewski, F.: Arch. int. Med., 100 (1957), S. 635. — Wróblewski, F. u. R.: Ann. int. Med., 48 (1958), S. 13.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. O. Gsell, Med. Univ.-Poliklinik, Basel, Hebelstr. 1.

DK 612.015.1 : 616 - 07

SOZIALE MEDIZIN UND HYGIENE

Aus der Environmental Cancer Section, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Public Health Service, Department of Health, Education and Welfare, U.S.A.; Bethesda, Maryland.

Neuere Erfahrungen auf dem Gebiete des Berufskrebses und des umweltbedingten Krebses

von W. C. HUEPER

Zusammenfassung: Während des letzten Jahrhunderts hat der moderne Mensch zu den wenigen bis dahin existierenden Karzinogenen seiner natürlichen Umgebung eine dauernd wachsende Anzahl von neuen und hochwirksamen Karzinogenen zugefügt, die nicht wünschenswerte Beiprodukte der enormen Entwicklung des Industrialismus sind, durch den die Menschheit so vieles Gute erhalten hat.

Diese gefährlichen Attribute der modernen künstlichen industriellen Umgebung sind für das Vorkommen einer nicht unbedeutenden Anzahl von Krebsen verantwortlich, welche verschiedene Organe und Gewebe angegriffen haben und die, wenn sie nicht angemessen kontrolliert werden, eine größere Quelle von Krebsursachen für den Menschen während der kommenden Jahrzehnte werden können.

Der Nachweis einer verhältnismäßig großen Zahl von Chemikalien, die fähig sind, Krebs bei Versuchstieren zu erzeugen, obwohl sie bisher solche Wirkungen am Menschen noch nicht nachweisbar gehabt haben, deuten darauf hin, daß in der Zukunft das Spektrum der Umgebungskarzinogene durch den Zusatz dieser möglichen menschlichen Karzinogene eine bedeutende Erweiterung erfahren kann und daß dadurch eine zunehmende totale karzinogene Belastung durch alle Karzinogene von allen Expositionen sich ergeben würde.

Eine Abschätzung der Ausdehnung dieser ernsten Probleme für die öffentliche Gesundheitspflege, die durch diese Entwicklungen geschaffen werden und die durch die Einführung von angemessenen Kontrollmaßnahmen gegen sie verstärkt werden, erfordern die Erwerbung von ausgedehnten epidemiologischen Daten über die karzinogenen Wirkungen dieser umweltbedingten Karzinogene auf die exponierten Bevölkerungsgruppen und eine weite Verbreitung der

Summary: During the past century modern man has added an ever increasing number of new and highly effective carcinogenic substances to those which hitherto existed in his natural environments. These are the undesirable by-products of the great industrial evolution by which mankind has otherwise benefited so much.

These dangerous attributes of the modern artificial industrial environment are responsible for the occurrence of a not insignificant number of cancers involving various organs and tissues. Unless adequately controlled they can become an ever growing threat and source of cancer disease for mankind in the future.

It has been proved that a comparatively large number of chemicals produce cancer in the test animal, though such effects have not yet been proved in man. This indicates that in future the variety of environmental carcinogenic substances may be considerably widened for man by the addition of further such substances resulting in an increasing total carcinogenic stress by exposure to these carcinogenic substances.

An estimation of the extent of the serious problems produced by these developments for the health of the population shows the need for the acquisition of extensive epidemiological data on the carcinogenic effects of the environmental carcinogenic substances on the exposed groups of the population and a wide circulation of experiences on the nature of these agents, their sources of exposure, and their specific precancerous and cancerous manifestations.

Such information can be used in industry for controlling the effectiveness of technological and sanitary measures and for maintaining and protecting the natural defence mechanisms of persons

Erfahrungen über die Natur dieser Agentien, ihre Quellen der Exposition und ihre spezifischen präkanzerösen und kanzerösen Erscheinungsformen.

Solche Informationen können in der Industrie mit Vorteil bei der Festlegung von Einstellungsstandards vom medizinischen Gesichtspunkt, für die Kontrolle der Wirksamkeit von technologischen und sanitären Kontrollmaßnahmen, und für die Erhaltung und den Schutz der natürlichen Verteidigungsmechanismen von Personen, die gegen Umgebungskarzinogene exponiert sind, Verwendung finden. Die zunehmende Zahl der Krebstodesfälle macht es erforderlich, daß angemessene Maßnahmen ergriffen werden, um die Zahl der Umgebungskarzinogene und den Grad der Exposition auf dem praktisch erreichbaren Minimum zu halten.

Starke Beschränkungen sollten besonders für das Vorkommen von Karzinogenen in Artikeln angewendet werden, die eine Exposition größerer Teile der Bevölkerung mit sich bringen, mit Einschluß der karzinogenen Verunreinigungen der Luft, des Wassers und des Bodens sowie auch der Nahrungsmittelzusätze und -verunreinigungen.

Vorkehrungen zur Schaffung einer ausgedehnten Untersuchungsorganisation zur Untersuchung aller neuer Agentien, die Gegenständen des täglichen Lebens zugesetzt werden, auf karzinogene Eigenschaften sind dringend notwendig.

Wenn solche Maßnahmen ergriffen werden, ist zu erwarten, daß die Gefahren der umweltbedingten Krebse in vernünftigen Grenzen gehalten werden können.

who are exposed to environmental carcinogenic substances. The increasing number of fatal cases due to cancer requires the performance of adequate measures in order to keep the number of environmental carcinogenic substances and the degree of exposure down to a practical minimum.

There should be a strict limitation against the occurrence of carcinogenic substances in items which are likely to entail the exposure of larger portions of the population including carcinogenic contamination of the air, water, and ground, as well of additional and contaminating substances in food-stuffs.

An urgent requirement is the creation of an extensive test-organisation for examining all new agents which are added to the daily life and which might contain carcinogenic properties.

If such measure are put into force it can be expected that the dangers of environmental cancer can be kept within reasonable limits.

Vom Beginn seines Dasein auf der Erde hat der Mensch einen dauernden Kampf gegen die zahlreichen feindlichen, lebenden und toten Kräfte in seiner natürlichen Umgebung geführt[1]. Nicht alle menschlichen Frühformen haben erfolgreich die wiederholten und schweren Umgebungsänderungen überlebt. Die am Leben gebliebenen Teile der Menschheit sind Produkte von biologischen Anpassungsprozessen, an denen viele Generationen teilnahmen und die sich über viele Jahrtausende erstreckten.

Im scharfen Gegensatz zu diesen allmählichen Veränderungen, welche in der Vergangenheit die natürliche Umgebung und die Menschheit beeinflußten, stehen die verhältnismäßig akuten und grundlegenden Änderungen, welche der moderne Mensch in seiner Umgebung durch die Einführung von zahlreichen und zum Teil neuen physikalischen und chemischen Agentien während des letzten Jahrhunderts vorgenommen hat. Viele von diesen Faktoren besitzen ausgeprägte und hochwirksame biologische Eigenschaften. Dadurch wurde eine neue und sich dauernd verändernde künstliche Umgebung geschaffen, welche die natürliche überdeckt. Diese Entwicklungen haben nicht nur Störungen des lange bestehenden Gleichgewichtes zwischen den verschiedenen Bestandteilen der Fauna und Flora hervorgerufen, sondern auch den Menschen in enge Berührung mit neuen schädigenden Agentien gebracht, gegen welche er weder ausreichende natürliche Abwehrmechanismen besitzt noch genügende Zeit hat, solche durch natürliche oder künstliche Prozesse zu entwickeln (Figur 1) [2, 3].

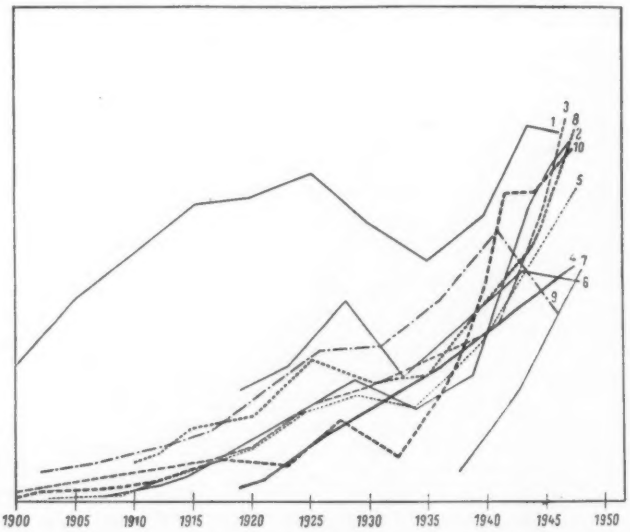


Abb. 1: 1. Braunkohle: Produktion in U.S., Millionen Tonnen; 2. Heizbriketts: Gesamtproduktion, Tausend Tonnen; 3. Carbon Black: Produktion in U.S., Millionen Tonnen; 4. Petroleum: Produktion von Rohpetroleum, Millionen Tonnen; 5. Petroleum, Asphalt: Produktion in U. S., Tausend Kurztonnen; 6. Kohlenteer: Produktion in U.S., Tausend Gallonen; 7. Isopropanol: Produktion in U.S., Tausend Pfund; 8. Asbest: Produktion und Importierung, Tausend Kurztonnen; 9. Arsen: Produktion und Importierung, Tausend Kurztonnen; 10. Chromerz: Gesamtvorrat, Tausend Tonnen. Minerals Yearbook, 1945.

Von besonderer Bedeutung in dieser Entwicklung sind die oft schleichenden chronischen Wirkungen, welche lang verzögert auftreten und durch langdauernde Aufnahme kleiner oder selbst außerordentlich geringer Mengen mancher dieser Agentien hervorgerufen werden. Die verschiedenen umweltbedingten Krebse bilden einen hervorragenden Teil dieser Gesundheitsgefahren (Tafel 1). Sie stellen einen wichtigen Ausschnitt des neuen Krankheitspanoramas dar, welches in den letzten 50 Jahren in Erscheinung getreten ist. In ihm spiegeln sich die guten wie auch die schlechten Einwirkungen wider, welche durch den Anprall des modernen Industrialismus auf die menschliche Gesundheit und Lebensdauer verursacht wurden.

1. Bedeutung der umweltbedingten Krebse

Obwohl die Entdeckung eines gut definierten Umweltfaktors, nämlich des Rußes, als Ursache des Hodensackkrebses der englischen Schornsteinfeger beinahe schon 100 Jahre vor der ersten Identifizierung von krankheitserzeugenden Mikroorganismen stattfand, so ist der Gegensatz in der wissenschaftlichen und praktischen Anwendung, welche diese Kenntnisse in der Erforschung und Kontrolle dieser beiden wichtigen Krankheitsgruppen gefunden haben, um so auffallender, wenn nicht beunruhigend. Die überragende Beschäftigung der Ärzte mit der Aufgabe, eine wirksame Kontrolle der Infektionskrankkeiten zu erzielen, hat für viele Jahrzehnte einen ähnlich erfolgreichen und vernünftigen Angriff auf das Krebsproblem vereitelt. Für viele Jahre hat eine ausgedehnte Untersuchung der Umweltfaktoren als Ursachen des menschlichen Krebses in der Tat wenig Interesse gefunden, obgleich während der letzten 75 Jahre eine stetig wachsende Zahl solcher Agentien entdeckt worden ist, welche mit der Entwicklung des Krebses in ursächlichem Zusammenhang stehen. Das Interesse an den endogenen Eigenschaften des Gastorganismus, d. h. Vererbung, Konstitution, Altersprozesse, Rasse und Geschlecht, hat andererseits für viele Jahre eine beherrschende Rolle in den zahlreichen und im allgemeinen ziemlich sterilen Spekulationen über die primären Ursachen des Krebses gespielt. Man mag zugeben, daß einige dieser Faktoren einen gewissen bestimmenden Einfluß auf die Wirkungsweise von Karzinogenen ausüben und auch den Verlauf von schon vorhandenen Krebsen beeinflussen können. Sie sind jedoch für die Karzinogenese von ebenso geringer primärer Wichtigkeit wie für die Entstehung von Infektionskrankheiten.

Tafel 1

Daten der Entdeckung der Gewerbekrebse

Name des Agens	Datum	Entdecker	Organe mit Krebs	Art der Exposition
Chemikalien — organische				
Ruß	1775	Pott	Haut (Skrotum)	Gewerblich
Kohlenteer (Lignit)	1876	Volkmann	Haut	Gewerblich
Kohlenteer (Braunkohle)	1892	Butlin	Haut	Gewerblich
Kohlenteer (Anthrazit)	1910	Zweig	Haut	Gewerblich
Kohlenteer (Rauch)	1936	Kawahata	Lunge	Gewerblich
Kreosotöl	1920	O'Donovan	Haut	Gewerblich
Anthrazenöl	1908	Oliver	Haut	Gewerblich
Paraffinöl (Schiefer)	1876	Bell	Haut	Gewerblich
Petroleum, Koks	1890	Derville und Guermonprez	Haut	Gewerblich
Paraffinöl (Petroleum)	1910	Schamberg	Haut (Skrotum)	Gewerblich
Petroleum, Schmieröl	1930	Heller	Haut	Gewerblich
Schiefer, Schmieröl	1910	Wilson	Haut (Skrotum)	Gewerblich
Benzol	1928	Delore und Bergomano	Hämatopoietische Organe	Gewerblich
Aromatische Amine (Anilinfarben)	1895	Rehn	Niere, Blase, Ureter	Gewerblich
Isopropylöl (Rohisopropylalkohol)	1947	Nale und Hueper	Nasennebenhöhle, Larynx, Lunge	Gewerblich
Chemikalien — anorganisch				
Arsen	1822	Paris	Haut	Gewerblich
	1877	Hutchinson	Haut	Medizinisch
	1930	Saupe	Lunge	Gewerblich
	1957	Roth	Leber	Gewerblich, Diätetisch
Asbest	1935	Lynch und Smith	Lunge	Gewerblich
Chromate	1935	Pfeil	Lunge	Gewerblich
Nickel	1932	Grenfell	Nasennebenhöhle, Nasenhöhle, Lunge	Gewerblich
Physikalische Agentien				
Ultraviolette Strahlen	1894	Unna	Haut	Gewerblich, Klimatisch
Röntgenstrahlen	1902	Frieben	Haut	Gewerblich
	1906	Wyss	Haut	Medizinisch
	1911	von Jagič, Schwarz und von Siebenrock	Hämatopoietische Organe	Gewerblich
	1922	Beck	Knochen	Medizinisch
Radioaktive Substanzen	1879	Haerting & Hesse	Lunge	Gewerblich
	1923	McNeal, Ward & Willis	Haut	Gewerblich
	1931	Martland	Knochen	Gewerblich
	1929	Loewy	Hämatopoietische Organe	Gewerblich

Eine Folge dieser ungewöhnlichen Stellungnahme zum Krebsproblem, welche so grundlegend von der abweicht, die erfolgreich im Studium der übertragbaren Erkrankungen angewandt wurde, ist die Auffassung, daß die Krebsgeschwülste aller Arten und Gewebe eine bestimmte Krankheitsgattung bilden ohne Rücksicht auf die verschiedene Natur ihrer besonderen Ursachen. Eine derartige Auffassung vernachlässigt vollkommen das bedeutende und anerkannte Tatsachenmaterial, das über den umweltbedingten Krebs schon vorhanden ist und klar zeigt, daß die Krebsgeschwülste eine große Gruppe von Krankheiten darstellen. Sie sind zwar histologisch durch Veränderungen charakterisiert, welche gewisse Eigenschaften gemein haben, unterscheiden sich aber voneinander in vielen verschiedenen und wichtigen Beziehungen.

Tafel 2

Symptomatische Stigmata nach Exposition zu Gewerbekarzinogenen

Haut	Praekanzeroese u. Perikanzeroese Bildungen u. Symptome	Kausales Agens
Alopezie	Fleckenhafter Verlust der Haare	Arsen, Radioaktive Substanzen, Röntgenstrahlen
Atrophie	Fleckige Verdünnungen in einer glänzenden Haut mit keratotischen Veränderungen	Pech, Teer, Radioaktive Substanzen, Röntgenstrahlen, Ultraviolettstrahlen
Ekzem	Trockene, seborrhoische Fleckung	Arsen, Asphalt, Pech, Teer, Ruß, Mineralöle
Keratosen	Flache, umschriebene, schuppige Gebiete mit erhöhten, perligen Rändern; gewöhnlich in den Teilen der Haut, die in Kontakt mit dem Karzinogen sind, jedoch gelegentlich auch in nicht exponierter Haut, besonders um Öffnungen der Schweißdrüsen (Arsen)	Anthrazenöl, Mineralöl, Paraffin, Kreosotöl, Pech, Teer, Asphalt, Arsen, Ultraviolettstrahlen, Röntgenstrahlen, Radioaktive Substanzen.
Hyperkeratosen	Rauhe, rissige, keratotische Platten mit kleinen, warzenartigen Hörnern, gewöhnlich an Fußsohlen und Handflächen, die knotig werden können und geschwürig	Anthrazenöl, Mineralöl, Paraffin, Kreosotöl, Pech, Teer, Asphalt, Arsen, Ultraviolettstrahlen, Röntgenstrahlen, Radioaktive Substanzen.
Verruzae	Eine warzige Form der Hyperkeratose	
Ulkus	Eine Folge von Nekrose keratotischer und hyperkeratotischer Veränderungen	
Leukoderma	Fleckiger Verlust des Hautpigmentes mit Erscheinen von weißen Stellen	Anthrazenöl, Asphalt, Kreosotöl, Mineralöl, Paraffin, Pech, Teer, Arsen, Ultraviolettstrahlung, Röntgenstrahlen, Radioaktive Substanzen
Melanoderma	Flecken mit erhöhter Pigmentierung, meistens in Gebieten mit normal hohem Pigmentgehalt; manchmal auch in der Mundschleimhaut	
Leukomelanoderma	Fleckige Gebiete mit erhöhtem oder erniedrigtem Melaningehalt	Anthrazenöl, Asphalt, Kreosotöl, Mineralöl, Paraffin, Pech, Teer, Arsen, Ultraviolettstrahlung, Röntgenstrahlen, Radioaktive Substanzen.
Skleroderma	Trockene, schuppige, pergamentartige Haut mit vergrößerten Poren und mit Leukomelanoderma	Mineralöl, Paraffin, Röntgenstrahlen, Radioaktive Substanzen
Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen		
Papillome	Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen	Nickel, Rohisopropanol
Polypen		
Geschwüre u. Perforationen	Nasenseptum	Arsen, Chromate
Blase, Ureter, Nierenbecken		
Blutungen	Punktförmige und netzförmige haemorrhagische Flecke und Gefäßerweiterungen	
Papillome	Gestielte und breitbasische warzige Bildungen, hauptsächlich im Trigonum und an den Uretermündungen	Aromatische Amine (Benzidin, 4-Aminodiphenyl, β- und α-naphthylamin)
Augen		
Papillome	Gestielte Papillome meist an den Lidern, seltener am Auge	Arsen, Asphalt, Kreosotöl, Mineralöl, Pech, Teer, Röntgenstrahlen, Ultraviolettstrahlen
Knochen und Knochenmark		
Blutkrankheiten	Hyperplastische, hypoplastische, aplastische und haemolytische Reaktionen, Thrombozytopenie, Purpura, Leukopenie, Monozytose, Leukozytose, Hyperleukozytose, Leukämoide Reaktionen	Benzol und Derivate, Röntgenstrahlen, Radioaktive Substanzen
Knochenreaktionen	Chronische Periostitis, Osteolytische Veränderungen	Benzol und Derivate, Röntgenstrahlen, Radioaktive Substanzen
Lunge		
Pneumokoniosen Chronische Pneumonien	Chromitose, Siderose, Bituminose, Asbestose, Berylliose, chronische chemische Pneumonie, Ölpneumonie (Paraffinoma der Lunge), Bestrahlungsfibrose	Teer, Ruß, Pech, Mineralöl, Chromate, Arsen, Beryllium, Asbest, Senfgas, Eisenoxyd, ionisierende Strahlen
Larynx		
Chronische Laryngitis	Entzündung, Ulkus, Papillome	Rohisopropanol (Isopropylöl), Senfgas

Einige umweltbedingte Krebsarten, wie besonders die durch Kohlenteer, Arsen und ionisierende Strahlungen erzeugten, zeigen ursachenspezifische, epidemiologische und symptomatische Erscheinungsformen, und zwar in bezug auf ihre örtliche Verteilung, auf die betroffenen Bevölkerungsgruppen, auf die Art ihrer besonderen Kontaktstigmata, auf für sie charakteristische präkanzeröse Reaktionen, und schließlich auf den speziellen Sitz der Geschwülste, die von ihnen hervorgerufen werden (Tafel 2). Es ist weiterhin wichtig, daß die Lokalisation der Krebsbildung bei einigen umweltbedingten Krebsen sich mit dem Weg der Einführung des Karzinogens ändert, daß der Sitz der Krebsentwicklung bei einigen Karzinogenen auch von spezifischen Affinitäten besonderer Organe und Gewebe abhängt[4], und daß diese Affinitäten sich in bestimmten Richtungen verschieben können, wenn nur sehr geringe Veränderungen in der chemischen Struktur des Karzinogens vorliegen. Solche Veränderungen in der chemischen Natur eines Karzinogens sind nicht selten auch von Änderungen in seiner krebserzeugenden Wirksamkeit begleitet (Tafel 3).

Tafel 3

Wirkungen der Stellung und Art der Seitenketten im Molekül auf die karzinogenen Eigenschaften von organischen chemischen Karzinogenen

Karzinogener Prototyp	Verwandte Verbindungen mit verringerter oder fehlender Karzinogenität	
Benzol	Stellung der Seitenkette	Art der Seitenkette Xylol
β-naphthylamin	α-naphthylamin	
4-Diäthylaminostilben	Diäthylaminoazobenzol	
O-Aminoazotoluol	4-Amino-2,2'-dimethyl-azobenzol	
10-Methyl-1,2-Benzanthrazen	1',10-Dimethyl-1,2-benzanthrazen	10-Isopropyl-1,2-benzanthrazen
1,2,5,6-Dibenzanthranyl-9-isozyanat		N-1,2,5,6-Dibenzanthranylsuccimid
10-Methylbenzakridin	9-Methylbenzakridin	
Äthylcarbamat	Isopropyl-n-phenyl-carbamat	

Sie weist außerdem starke Verschiedenheiten auf bei den einzelnen Agentien des gesamten Spektrums der in der Umwelt vorhandenen Karzinogene[5]. Die Existenz von auffallenden Unterschieden in der Anfälligkeit verschiedener Personen für die einzelnen Karzinogene ebenso wie ihre artspezifische Pathogenität für Versuchstiere — die anscheinend von artspezifischen Unterschieden des Stoffwechsels abhängt — sind zusätzliches Beweismaterial für die Ansicht, daß Krebsgeschwülste eine Gruppe von verschiedenen und biologisch voneinander unterscheidbaren Krankheitseinheiten sind. Man kann hier auf die interessante Beobachtung hinweisen, daß viele den Umgebungskarzinogenen und den umweltbedingten Krebsgeschwülsten eigenen Besonderheiten große Ähnlichkeiten zeigen mit denen, welche Infektionskrankheiten charakterisieren, wie z. B. Prodromalsymptome, Gewebsanfälligkeit, Variationen in der Virulenz bzw. Wirksamkeit zwischen verschiedenen Pathogenen wie auch zwischen verschiedenen Stämmen bzw. Arten desselben Pathogens, ferner Verschiebungen in den Hauptwirkorganen in Abhängigkeit von dem Weg ihrer Einführung sowie Unterschiede in der individuellen Anfälligkeit, und schließlich das epidemiologische Verbreitungsmuster vom ursprünglichen Produktionsherd entlang den Wegen ihrer Verbreitung (Tafel 4). Eine kritische Untersuchung des vorhandenen Beobachtungsgutes über umweltbedingte Krebse zeigt, daß diese augenscheinlich keine einzigartigen biologischen Phänomene darstellen, sondern daß sie gut in das Allgemeinmuster von Krankheitsprozessen hineinpassen, wie es auch für andere Pathogene charakteristisch ist.

Tafel 4

Ähnlichkeiten in den epidemiologischen und symptomatischen Mustern von umweltbedingten Krebsen und Infektionskrankheiten

1. Das karzinogene Spektrum ist so weit und verschiedenartig wie das pathogene Spektrum der Infektionskrankheiten.
2. Verschiebungen im Hauptreaktionsorgan hängen bei beiden Krankheitsgruppen zum Teil von der Eintrittspforte des kausalen Agens ab.
3. Karzinogene wie auch infektiöse Pathogene zeigen bestimmte Gewebs- und Organaffinitäten.
4. Geringere Änderungen in der chemischen Struktur von Karzinogenen können Veränderungen in der karzinogenen Potenz wie auch im Hauptreaktionsorgan produzieren, die ähnlich sind den Virulenzvariationen und den Verschiedenheiten des Hauptreaktionsorgans, die bei verschiedenen Stämmen eines Mikroorganismus beobachtet werden.
5. Karzinogene unterscheiden sich voneinander ebenso stark in ihrer karzinogenen Potenz wie pathogene Mikroorganismen in ihrer Virulenz.
6. Verschiedenheiten in der individuellen Anfälligkeit für ein kausales Agens finden sich sowohl für Karzinogene wie auch für Infektionskrankheiten.
7. Karzinogene sind ähnlich artspezifisch in ihrer Wirksamkeit wie pathogene Mikroorganismen.
8. Aufeinanderfolgende Abweichungen der Reaktionslage des Wirtsorganismus wie auch in den charakteristischen Veränderungen und der Reaktionslage werden nicht nur während des Kanzerisierungsprozesses gesehen, sondern ebenso bei einigen infektiösen Krankheiten, wie zum Beispiel Tuberkulose und Syphilis.
9. Krebse und Infektionskrankheiten haben ein zentrifugales Ausbreitungsmuster.

Die vielen und bisher erfolglosen Versuche, die in der Vergangenheit gemacht und bis in die Gegenwart fortgeführt wurden, um physikalische oder chemische Eigenschaften des Krebsgewebes festzustellen, durch welche es sich von normalem Gewebe unterscheidet, sind alle von der schlecht gestützten Auffassung ausgegangen, daß Krebse eine biologische Einheit darstellen und daß ihr biochemisches Studium zur Entwicklung von diagnostischen Tests und chemotherapeutischen Agentien führen würde, die auf alle Arten von Krebs anwendbar sind. Zuverlässige Befunde auf dem Gebiete der umweltbedingten und experimentellen Karzinogenese erbringen demgegenüber die Tatsache, daß Krebsgeschwülste die letzten anatomischen Reaktionsprodukte von Geweben auf spezifische karzinogene Reize sind. Eine Reihe von vorbereitenden Gewebsreaktionen, welche diesen Veränderungen voraufgehen, kennzeichnet die in der Reaktionslage der beteiligten Gewebe auftretenden Verschiebungen.

In diesem Zusammenhang mag erwähnt werden, daß ähnliche mehrphasische Reaktionen dem Erscheinen von gewissen infektiösen Granulomen, wie z. B. Tuberkulomen und Gummas, voraufgehen. Diese jedoch haben vom biochemischen Gesichtspunkt wenig Aufmerksamkeit erregt und sind nicht das hauptsächliche Untersuchungsobjekt zur Entwicklung von spezifischen diagnostischen und chemotherapeutischen Maßnahmen gegen Tuberkulose und Syphilis gewesen. Die verschiedenen antimitotischen und antimetabolischen Chemikalien, die augenblicklich auf ihre Nützlichkeit in der Krebstherapie untersucht werden, wirken weder auf die Ursachen der Krebse noch auf eine für Krebse eigentümliche Eigenschaft. Sie beeinflussen vielmehr gewisse mitotische und metabolische Eigenschaften von schnell wachsendem Krebsgewebe, die nur quantitativ, aber nicht qualitativ sich von denen normalen Gewebes unterscheiden. Die therapeutische Wirksamkeit dieser Mittel ist daher schwach, wenn immer die mitotischen und metabolischen Unterschiede zwischen krebsigen und normalen Geweben gering sind und schädigende Seitenwirkungen auf normale Gewebe mit normal hoher Mitoserate vermieden werden sollen. Im Hinblick auf diese Überlegungen und Beobachtungen wird es klug sein, in der Zukunft in größerem Maßstabe die Möglichkeiten der kausalen Krebsforschung zu untersuchen, denn dadurch wird nicht nur die Sache der primären Krebsverhütung gefördert, sondern auch ein größerer Fortschritt in der Diagnose und Therapie des Krebses möglich. Wenn man bedenkt, daß die umweltbedingten Krebse tatsächlich die einzigen menschlichen Krebse sind, die von bekannten und gut definierten chemischen und physikalischen Agentien verursacht werden, so ist der Schluß berechtigt, daß ein mit hoher Intensität betriebenes Studium der Umgebungskarzinogenese bedeutende wissenschaftliche und praktische Vorteile hat.

2. Die wachsende Verunreinigung der menschlichen Umgebung mit Karzinogenen

Die große Majorität der heute bekannten Umgebungskarzinogene und Krebs verursachenden Schädigungen wurde während der letzten 75 Jahre entdeckt. Obgleich die Gesamtzahl der umweltbedingten und besonders der Berufskrebse der Menschen in umschriebenen Bevölkerungsgruppen beobachtet wurde und nach den veröffentlichten Berichten verhältnismäßig klein ist, so kann doch kein Zweifel darüber bestehen, daß die wirkliche Anzahl dieser Krebse, die in solchen ziemlich kleinen Gruppen vorgekommen sind, viel höher anzusetzen ist, da viele von ihnen nicht bekanntgegeben wurden, während für andere ihr Ursprung von Umgebungsfaktoren nicht erkannt worden ist (Tafel 5).

Tafel 5

Berufskrebse in den Vereinigten Staaten und in anderen Ländern nach Berichten bis zum Jahre 1952

Agens	Sitz d. Krebse	Zahl der Krebsfälle		
		Ver. Staaten	Gesamtzahl	Europa
Arsen	Haut	7	25	32
Kohlenteer und Pech	Haut	110	3150	3260
Petroleumöle	Haut	70	29	99
Schieferöle	Haut	7	1900	1907
Lignitteere und Paraffine	Haut	—	14	14
Kreosotöle	Haut	1	40	41
Anthrazenöle	Haut	—	20	20
Ruße	Haut	1	190	191
Aromatische Amine	Blase	350—400	1200	1600
Röntgen- und Radiumstrahlen	Haut	?	?	?
	Leukämie	16	13	29
	Lunge	—	650	650
Arsen	Lunge	7	16	23
Asbest	Lunge	22	63	85
Chromate	Lunge	75	65	140
Nickel	Lunge, Nasenhöhle, Nasennebenhöhlen	0	51	51
Kohlenteer und Pech	Lunge	0	53	53
Petroleumöle	Lunge	7	33	40
Benzol	Leukämie	11	31	42
Isopropylöl	Lunge,	1	0	1
	Larynx und Nasennebenhöhlen	10	10	11
Radioaktive Chemikalien	Knochen	9	0	9
	Nasennebenhöhlen	3	0	3
Gesamtzahl		Ungefähr 750	7650	8400

Die große Masse der Arbeitergruppen hat in irgendeiner Form Berührung mit den bekannten Gewerbekarzinogenen. Andererseits ist niemals bisher untersucht worden, ob Berufskrebse bei ihnen vorkommen und wie häufig sie sind. Die meisten Epidemiologen haben außerdem das Prinzip adoptiert, daß sie das Bestehen einer Berufskrebsgefahr nur dann zugeben, wenn die Häufigkeitsrate von Krebsen in einer Bevölkerungsgruppe bedeutend höher gefunden wird als die Vergleichszahl für die Gesamtbevölkerung. Diese Art der Abschätzung ist auf der falschen Auffassung basiert, daß es eine „natürliche" oder „eingeborene" Neigung zur Krebsentwicklung beim Menschen gibt. Es ist jedoch eine Tatsache, daß der Mensch ebensowenig eine „normale" Neigung zum Krebs besitzt, wie er „normalerweise" Gefahr läuft Tuberkulose, Syphilis, Pest oder irgendeine andere Infektionskrankheit zu erwerben[6]. Die absolute Häufigkeitsrate irgendeines Krebses bei einer bestimmten Bevölkerungsgruppe gibt keine Auskunft über die Ursache oder Ursachen, die für das Auftreten dieses Krebses verantwortlich sind, noch gibt sie irgendwelche verläßliche Daten über die mögliche Existenz einer „außergewöhnlich hohen" Gefahr eines besonderen Umgebungskarzinogens wegen des bekannten polykausalen Ursprunges der menschlichen Krebse. Die kürzlich ausgesprochene Behauptung über den Wert der biostatistischen Befunde, welche das Zigarettenrauchen in Zusammenhang mit Lungenkrebs bringen, indem diesen Befunden der gleiche Wert beigelegt wird wie den für schwarze Pocken vor der Entdeckung des Virus vorhandenen Daten, repräsentiert eine schlagende Illustration für die falschen Voraussetzungen, die manchmal bei solchen Angelegenheiten verwandt werden. Beweiskräftige Schlüsse für das Vorhandensein und die relative ursächliche Rolle von Umgebungs-Karzinogenen, die in der Produktion von Krebsen bei Mitgliedern einer bestimmten Bevölkerungsgruppe wirksam sind, müssen ihre Grundlage in einer gründlichen und umfassenden Analyse aller vorhandenen Umgebungsfaktoren haben, die anerkannte oder verdächtige karzinogene Eigenschaften besitzen, so wie auch auf einer Auswertung der Expositionsbedingungen, die für die Einzelfaktoren Geltung haben.

Wenn diese Grundsätze auf die große Masse der kürzlich erhobenen Befunde von abschließendem oder vermeintlichem Wert und epidemiologischer, medizinischer und experimenteller Art angewendet werden, so erscheinen zwei voneinander abhängige Schlüsse berechtigt. Die vorhandenen Daten lassen vermuten, daß Agentien der Umgebung von bekanntem und zum Teil noch unbekanntem Charakter anscheinend eine wichtige Rolle in der direkten oder indirekten Verursachung der größeren Zahl von menschlichen Krebsen in verschiedenen Organen und Geweben spielen. Umgebungsfaktoren scheinen besonders beteiligt zu sein an der Produktion von Krebsen in Organen und Geweben, welche die Epidermis- und Schleimhautdecken bilden (Haut, Atmungsorgane, Verdauungsorgane) und mit denen Umgebungskarzinogene primär in Berührung kommen oder welche ihnen während eines Ausscheidungsprozesses (Urin) ausgesetzt sind oder in denen sie zurückgehalten oder abgelagert werden (Haut, Knochen, Leber, Knochenmark). Es mag noch erwähnt werden, daß die verschiedenen Umgebungskarzinogene unter ähnlichen oder gleichen Expositionsbedingungen dieselbe Wirkung haben ohne Rücksicht auf die Nationalität, den sozialen oder wirtschaftlichen Stand, das Alter oder Geschlecht, den Beruf und, mit einigen Ausnahmen, auch die Rasse der Person oder den Zweck oder die Umstände der Exposition (Beruf, Nahrung, Arznei, Umgebung). In der Tat, die Erscheinung von einigen Gewerbekrebsen folgte bald nach der Entwicklung von gewissen Industrien in verschiedenen Ländern (Anilinfarben, Kohlenteer, Petroleum, Asbest, Chromate, Arsen) oder auf die Einführung und den Gebrauch von Substanzen und Apparaten, welche ionisierende Strahlen produzieren (Tafel 6)[7].

Tafel 6

Zeittafel der Entdeckung von aromatischen Aminkrebsen in der Blase in verschiedenen Ländern

Land	Autor	Jahr	Ungefähre Zahl d. Papillome u. Krebse. Bericht. b. 1950
Deutschland	Rehn	1895	350
Schweiz	Schedler	1905	190
Groß-Britannien	Ross	1918	150
Österreich	Schueller	1932	(2)
Rußland	Rosenbaum & Gottlieb	1926	(13)
Vereinigte Staaten	Ferguson et. al.	1934	250
Italien	di Maio	1936	90
Japan	Nagayo und Kinosita	1940	(7)
Frankreich	Billiard-Duchesne	1946	41

Der zweite Hauptschluß, der sich aus einer Analyse der vorhandenen Informationen ergibt, ist die Tatsache, daß während des letzten Jahrhunderts in schnell zunehmendem Maße neue anerkannte, verdächtige und mögliche industrieverbundene Karzinogene in die menschliche Umgebung eingeführt worden sind und daß die Gelegenheiten, Intensitäten und Quellen für eine menschliche Exposition gegenüber diesen Agentien bedeutend gestiegen sind durch das enorme Wachstum, die große Verbreitung und Vielseitigkeit der modernen Industrie, den Gebrauch ihrer Produkte und die Verteilung ihres Abfalls in der menschlichen Umgebung[8]. Wegen dieser

Ereignisse wird die Zahl der Menschen, welche mit diesen neuen karzinogenen Bestandteilen der Umgebung in Berührung kommen, stetig größer. Die möglichen karzinogenen Auswirkungen dieser Entwicklung auf den Menschen der modernen Zeit werden verschärft durch die Tatsache, daß durch die erhebliche Verlängerung des durchschnittlichen Menschenlebens, die während der letzten Jahrzehnte erzielt wurde, eine wachsende Zahl von Personen für längere Zeit als früher gegen diese Agentien exponiert wird, so daß sie auch genügend lange leben für den Ablauf der Latenzperiode dieser Krebse (Tafel 7). Die verhältnismäßigen und absoluten Verschiebungen in den Häufigkeitsraten und der Altersverteilung von mehreren Krebsen, besonders solchen der Organe der Atmung und Blutbildung, die während der letzten Jahre beobachtet wurden, können wenigstens zum Teil auf diese Einflüsse zurückgeführt werden.

Tafel 7

Latenzperiode von Gewerbekrebsen (Durchschnitt und Streuung)

Organ	Agens	Durchschnittl. Latenzperiode in Jahren	Streuung der Latenzperiode in Jahren
Haut	Arsen, Medizinisch	18	3—40
	Arsen, Gewerblich	25	4—46
	Teer	20—24	1—50
	Kreosotöl	25	15—40
	Mineralöl	50—54	4—75
	Rohparaffinöl	15—18	3—35
	Sonnenlicht	20—30	15—40
	Röntgenstrahlen	7	1—12
Lunge	Asbest	18	15—21
	Chromate	15	5—47
	Nickel	22	6—30
	Teerrauch	16	9—23
	Ionisierende Strahlen	25—35	7—50
Blase	Aromatische Amine	11—15	2—40

3. Das karzinogene Spektrum der Umgebung

Die wachsende Bedrohung der menschlichen Gesundheit durch Umweltskarzinogene macht es nötig, kühne Gegenmaßnahmen zu treffen, um diese Gefahren in vernünftigen Grenzen zu halten, da es weder praktisch möglich ist, diese Agentien völlig von der menschlichen Umgebung zu entfernen, da sie zum Teil überall in der Natur vorkommen (Ruß, Arsen, ultraviolette Strahlen) oder benötigt werden (ultraviolette Strahlen des Sonnenlichtes) zur Erhaltung und Fortführung von Lebensprozessen. Man ersieht aus diesen Überlegungen, daß umweltbedingte Krebse, die von diesen besonderen Karzinogenen erzeugt werden, zweifellos schon lange vor dem Beginn des Zeitalters der Industrie an sich bestanden haben, daß aber die Industrie die Produktion und den Gebrauch dieser Agentien stark gehoben hat. Das Vorkommen von Schistosomiasis-Krebs der Blase bei den ägyptischen Bauern und von Lungenkrebs bei den mit radioaktiven Erzen arbeitenden Bergwerksarbeitern des Erzgebirges in Sachsen und Böhmen geht für Hunderte, wenn nicht für Tausende von Jahren der modernen Industrieperiode vorauf. Wiederum haben Entwicklungen der allerneuesten Zeit eine früher streng örtliche Exposition des Berufes zu radioaktiven Gasen und Staub in eine mögliche Krebsgefahr größeren Ausmaßes aus Gründen der Arbeit wie auch der Umgebung umgewandelt.

Die große Mehrzahl der Umgebungskarzinogene, gegenüber denen die Bevölkerung der westlichen Welt exponiert ist, hängt eng mit der Entwicklung der modernen Industrie zusammen (Tafel 8). Viele dieser physikalischen und chemischen Agentien schaffen Krebsgefahren nicht nur für ihre industriellen Produzenten und für die Arbeiter, welche sie verwenden, handhaben, verschiffen und gebrauchen, sondern auch für den allgemeinen Konsumenten von Industrieprodukten, welche diese Chemikalien als Teilstoffe oder Verunreinigungen enthalten, wie auch für die Allgemeinbevölkerung, die mit industriellen Abfallstoffen in Berührung kommt, da diese die Luft, das Wasser und den Boden mit krebserregenden Substanzen verunreinigen können. Diese allgemein anerkannten oder stark verdächtigen menschlichen Karzinogene sind für

Tafel 8

Gewerbekarzinogene — ihre Expositionswege und ihre Hauptreaktionsorgane

Allgemeiner Typ	Spezifischer Typ	Expositionsweg	Hauptreaktionsorgan
Organische Chemikalien			
Aromatische, polyzyklische, heterozyklische	Benzol	Haut Lunge	Hämatopoietische Organe (Leukämie, Lymphosarkom, Myelom)
	β-naphthylamin Benzidin	Haut Lunge	Harnorgane (Blase, Ureter, Nierenbecken)
	4-Aminodiphenyl Auramin Antioxydantien von Gummi etz.	Verdauungssystem	Andere Organe? (Darm, Prostate, Lunge etz.)
	Kohlenteer, Pech, Ruß	Haut	Haut
	Kreosotöl	Lunge	Lunge
	Anthrazenöl Lignitteer und Paraffine Schieferöle und Paraffine Petroleumheizöle, Schmieröle, Paraffine, Wachse, Asphalt, Koks, Dieselöle, Lampen — und andere Schwärze (Pigmente) (Gummifüllmittel) Holzteere	Verdauungssystem	Larynx
Aliphatische	Rohisopropanol (Isopropylöl)	Lunge	Nasennebenhöhlen Larynx Lunge
	Senfgas	Lunge	Larynx Lunge
Anorganische Chemikalien			
	Arsen	Haut Lunge Verdauungssystem	Haut Lunge Leber
	Nickel	Lunge	Nasenhöhle Nasennebenhöhlen Lunge
	Chromate	Lunge	Nasenhöhle Lunge
	Asbest	Lunge	Lunge
Physikalische Agentien			
	Ultraviolettstrahlung	Haut	Haut
	Ionisierende Strahlen (Röntgenstrahlen, radioaktive Substanzen)	Haut Lunge Verdauungssystem Injektion	Haut Bindegewebe Knochen Lunge Hämatopoietische Organe Leber
Parasitäre Agentien			Nasennebenhöhlen
	Schistosoma haematobium	Haut Schleimhaut	Blase

die Erzeugung von Krebsen verschiedener Organe und Gewebe verantwortlich, die an Stellen der schwersten und längsten Exposition entstehen. Die spezielle Gewebsexposition ihrerseits hängt von dem Wege der Einführung und den spezifischen physikalischen und chemischen Eigenschaften des Karzinogens, seinen Neigungen für die Ablagerung in spezifischen Geweben und Organen, seinem normalen oder abnormalen artspezifischen Stoffwechsel und von den Wegen seiner Ausscheidung ab. Karzinogene können in den Körper gelangen durch einen oder mehrere Wege (Haut, Atmungsorgane, Verdauunsorgane, parenterale oder transkutane Verabreichung, transplazentare Resorption) und aus einem oder mehreren Gründen (Arbeit, Arzneimittel, Diät, Kosmetik, Gewohnheit, allgemeine Umgebung). Karzinogene Verunreinigungen der Luft, zum Beispiel, gelangen in den Körper nicht nur durch die Atmungsorgane, sondern in den meisten Fällen auch durch die Haut und die Verdauungsorgane. Gewerblicher Kontakt mit Arsenverbindungen ist nicht selten mit einer gleichzeitigen Einführung dieser Chemikalien mit verunreinigten Nahrungsmitteln verbunden (Rückstände von Pestiziden, industriell oder natürlich verunreinigtes Trinkwasser, Arzneien, Färbmittel, schmutzige Hände)[9, 10]. Eine zusätzliche Verschlimme-

rung oder Verschärfung von Umgebungsexpositionen kann durch Kontakt mit „synkarzinogenen" oder „kokarzinogenen" Chemikalien zustande kommen, die auf die von einem Karzinogen hervorgerufenen Gewebsreaktionen ihre spezifische Wirkung ausüben. Während Agentien mit synkarzinogener Wirkung richtige Karzinogene sind, wie z. B. die verschiedenen karzinogenen Chemikalien in Kohlenteeren, Petroleumprodukten, Ruß, Auspuffgasen von Benzin- und Dieselmotoren, so sind Kokarzinogene dagegen nicht für sich karzinogen, sondern verstärken nur die Wirkung von Karzinogenen um das Vielfache. Es bestehen außerdem experimentelle Beobachtungen, die den Eindruck erwecken, als ob subkarzinogene Dosen von Arsen oder ionisierender Bestrahlung eine systemische Wirkung hervorrufen können, die sich in einer erhöhten Bereitschaft des Körpers zur Entwicklung von Krebsen durch andere karzinogene Agentien bemerkbar macht[12].

(Fortsetzung folgt)

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. W. C. Hueper, Environmental Cancer Section, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland.

DK 616 - 006.6 - 02

Ist Diabetes heilbar?

von GERHARDT KATSCH

Zusammenfassung: Die Frage nach der derzeitigen und künftigen Heilbarkeit des Diabetes ist nicht einfach zu beantworten, da die Entstehung nicht einheitlich ist. Besprochen werden vorkommende Entstehung und Heilung durch Vorgänge nur im Pankreas; Regenerationsvorgänge, Insulomentstehung bei Diabetes. Empfohlen wird prophylaktische Betreuung leichter und leichtester Erkrankungen. Anzustreben: Früherkennung, Erfassung der prädiabetischen Phase und deren Behandlung einschließlich der prädiabetischen Fettsuchtsformen. Für die Zukunft: Chemotherapie der pankreatotropen Viruskrankheiten, Therapie der erblichen Anlage.

Summary: It is not easy to answer the question as to whether diabetes mellitus is curable at the present time, or will be in the future as the disease is based on different origins. The author discusses its origin and cure by processes originating in the pancreas itself, such as regenerative processes, development of an insuloma in diabetes. He suggests prophylactic care of slight and very slight cases. The goal is: early diagnosis, diagnosis of the prediabetic phase including forms of prediabetic obesity and their management. Of importance for the future: Chemotherapy of pancreatotrope virus diseases and of the hereditary conditions.

Diese **Frage** wird mir wie anderen Ärzten immer wieder gestellt — wahrscheinlich mir etwas häufiger.

Die Frage wird gestellt von Patienten, die sich bis dahin nicht krank, jedenfalls nicht mit einem chronischen Leiden behaftet fühlten und die unter dem psychischen Schock stehen, daß ihnen in unerwarteter Weise auf Grund einer Harnuntersuchung mitgeteilt wurde, daß sie zuckerkrank sind. Aber auch andere, bei denen ein Harnzuckerbefund die Aufklärung dafür bringt, warum sie seit einiger oder längerer Zeit mit ihrem Befinden nicht zufrieden waren, und sogar solche Patienten, bei denen die Krankheit mehr oder weniger dramatisch beginnt, ja die aus einem überraschend eingetretenen Koma gerettet wurden — stellen diese Frage. Einige von ihnen sind ahnungslos, haben noch nie etwas vom Wesen des Diabetes gehört; andere sind erschrocken, weil sie Zuckerkranke in ihrer Familie oder Bekanntschaft kennen. Im Volksmund ist die Vorstellung von den Entbehrungen, die der Zuckerkranke sich auferlegen muß, viel schlimmer, als es heutigen Tages zutrifft. Das stammt noch aus der Vorinsulinära.

Andere stellen die Frage erst oder wieder, nachdem sie längere Zeit ganz gut geführt und mit ausgeglichenem Stoffwechsel gelebt haben, gerade weil ihnen in ihrem Gesundheitsgefühl die gewisse Einschränkung ihres Ernährungsspielraumes oder das Insulinspritzen eines Tages lästig oder langweilig wird, und weitere, die von den unerhörten Fortschritten der wissenschaftlichen Medizin beeindruckt sind und neue Errungenschaften für sich persönlich erhoffen. Kaum sind die neuen blutzuckersenkenden Tabletten im Handel und bei manchen wirksam, so wird naiv gefragt: „Kann man nun mit diesen Tabletten die Krankheit endgültig heilen?"

Es ist klar, welche **Antwort** der Arzt auf diese Frage zu geben hat. Ich sage nie als erstes: „Sie dürfen hoffen", sondern gerade weil es seit langem mein besonderes Anliegen ist, die Zuckerkranken so zu führen, daß sie eine lebenswerte Existenz haben, daß sie sich bedingt gesund fühlen, daß sie Gutes in ihrem Beruf leisten, daß sie viele wertvolle Freuden des Lebens nicht zu entbehren brauchen, ist es nötig, daß sie die Bedingungen für die bedingte Gesundheit erfüllen, daß sie mit Gleichmäßigkeit diszipliniert leben. Dies kann man nicht autoritativ erreichen oder erzwingen, wenn der Kranke nicht über den grundsätzlichen Ernst seines Diabetikerschicksals unterrichtet ist, wenn er nicht weiß, welche Gefahren stets auf ihn lauern. Am besten bringt man ihm diese Erkenntnisse, wenn das sich einrichten läßt, etwas tropfenweise bei auch mit Unterstützung durch geeignete Lektüre. Allerdings folgt dann die zweite Eröffnung, die den Kranken belehrt, wie gut, wie ausgleichend die Behandlung der Stoffwechselschwäche heutigen Tages ist, wie verhältnismäßig wenig entbehrungsreich und auch in anderer Hinsicht gesund die geforderte Ernährungsweise, wie geringfügig die Belästigung durch das Spritzen und wie langfristig die Erfolge sind.

Und erst als letztes sage ich dem Kranken, daß es auch sehr seltene heilbare und geheilte Diabetesfälle gibt und daß ich solche Fälle erlebt habe. „Aber rechnen Sie nicht damit, es wäre falsch", so sage ich dem Kranken, „die Fälle sind sehr, sehr selten. Die Hoffnung, daß Sie ein solcher vom Glück Begünstigter sein könnten, ist ganz gering. Sollte es dennoch der Fall sein, so werden Sie diese angenehme Enttäuschung gut ertragen; und der Weg zu solchem glücklichen Ergebnis führt nicht über schlechte Disziplin."

Soviel über die Beantwortung der Frage im Umgang mit den Kranken. Wenn ich etwas ausführlich war, so deshalb, weil manche, besonders auch überlastete Kollegen, Bedeutung und Wirksamkeit ärztlicher Worte nicht hoch genug einschätzen. Aber wie steht es nun ernsthaft wissenschaftlich gesehen mit dieser Frage? Kann man, besonders wenn einer der Kranken sehr depressiv und pessimistisch gestimmt ist, schließlich hinzufügen: „Auf weitere Fortschritte in der Behandlung des Diabetes durch Entdeckungen, von denen auch der Fachkenner heute noch nichts ahnt, darfst du schließlich hoffen." Ich glaube, man kann es, gerade weil wir so vieles über den Diabetes noch nicht wissen.

Wenn wir beim heutigen Stand unserer Kenntnis unter umsichtiger Heranziehung experimentell gefundener Tatsachen und der ärztlich klinischen Empirie an unsere Frage herangehen, so zeigt es sich, daß wir in eine vielschichtige **Problematik** hineingeraten. Wir wissen viel mehr als vor 50 Jahren über den Diabetes, über diabetische Zustände und haben sehr große Fortschritte in bezug auf deren Behandlung zu verzeichnen. Die Entstehung der Krankheit dagegen ist problematischer

als zur Zeit *Minkowskis* oder der beginnenden Insulinära. Auch wenn das entwickelte Krankheitsbild in erheblichem Umfang einheitliche Züge aufweist, ist doch die Einheitlichkeit seiner Entstehung unwahrscheinlich geworden. Der Minkowski-Diabetes durch Ausrottung des Pankreas bleibt unumstößliche Tatsache. Nicht nur ist dieses Tierexperiment unzählige Male bestätigt, nicht nur haben Chirurgen inzwischen totale Pankreasresektionen (wegen eines Tumors) auch am Menschen erfolgreich durchgeführt unter Inkaufnahme des dabei resultierenden, der Insulinbehandlung zugänglichen Diabetes; sondern auch bei Zerstörung oder Ausschaltung eines bedeutenden Anteils der Drüse durch deren Verletzung oder autodigestive Selbstzerstörung, durch Atrophie oder ausgedehnte sklerosierende Pankreatitis, auch durch primären oder metastasierenden Tumorbefall des Pankreas sind Diabeteserkrankungen entstanden. Die Morphologie ist subtiler geworden. Man begnügt sich nicht damit, den grob erkennbaren Umfang der Organzerstörung zu beachten, sondern richtet das Augenmerk auf die Menge der zerstörten bzw. noch erhaltenen Inseln und — noch feiner — auf das Verhältnis der α- und β-Zellen in den Inseln, nachdem die β-Zellen als die natürlichen Insulinproduzenten erkannt sind. Aber hierin liegt schon die Tatsache, daß so mancher menschliche Diabetes, bei dem uns der obduzierende Pathologe einen Fehlbetrag an vorhandenen Zellen attestiert, nicht in jedem Fall mit einer erheblichen Pankreasschädigung als erster Ursache begann. Der Anfang des Erkrankungsprozesses kann durch Überfunktion der Vorderhypophyse, er kann durch Überfunktion der Nebennieren in Bewegung gesetzt sein. Eine Harmoniestörung im Zusammenspiel der Hormone ist in solchen Fällen als erste Erkrankungsphase erkennbar, wobei auch Störungen der Schilddrüsenfunktion und der Gonaden fallweise und in der Verlaufsgestaltung Bedeutung haben. Bei dem voll entwickelten Krankheitsbild besteht ein absolutes oder relatives Leistungsversagen der β-Zellen. In diesem Sinne gilt für jede diabetische Lage, wenn wir von den harmlosen Formen des Nierendiabetes absehen, in modifizierter Form die Minkowskische Auffassung vom Diabetes. Der viel zitierte Satz von *Mauriac*: „Dans le diabète tout ne commence pas mais tout finit par le pancréas" sagt dasselbe. Er läßt die Frage des Anfangs im dunklen und bezieht die Vorstellung ein, daß durch Überlastung das Inselorgan bis zur Insuffizienz geschädigt werden kann. Diese Vorstellung ist berechtigt durch die Youngschen Experimente mit Injektion von Hypophysenextrakt, durch die Beobachtung, daß ACTH, wenn zu reichlich bei Rheumatikern angewendet, diabetogen wirkt, und die schon alte ärztliche Erfahrung *(Bouchardat)*, daß Überernährung, Vernachlässigung der Muskulatur und psychische Dauerbelastung so häufig den diabetischen Zusammenbruch des Stoffwechsels herbeiführen, wenn dessen regulatorisches Ausweichen in die Fettsucht nicht oder nur vorübergehend gelingt. Und hinter allen Schädigungen, Belastungen, Realisationsfaktoren, die in dem Prozeß der Krankheitsentstehung eine Rolle spielen, steht für den menschlichen Diabetes der Faktor: erbliche Anlage.

Verweilen wir zunächst bei den Diabeteserkrankungen durch eine **erworbene Zerstörung oder Schädigung der Bauchspeicheldrüse** als ganzes Organ — auch wenn dies nicht die häufigste oder „typische" Entstehung ist. Es ist klar, daß nach völliger Ausrottung oder Zerstörung des Pankreas ein nicht heilbarer Insulinmangeldiabetes entsteht. Auf „Heilung" einer solchen Erkrankung durch zukünftige Mittel oder Verfahren kann niemand hoffen. Ist die Verstümmelung des Organs weniger umfangreich, so kennen wir verschiedene Verlaufsmöglichkeiten. Es kommt vor, daß nach Verlust von einem Drittel des Pankreas, ja mehr, kein Diabetes entsteht. Die verlorenen Inseln bedeuten eine für durchschnittliche Lebensweise allenfalls entbehrliche funktionelle Reserve oder die verbliebenen treten durch Hyperplasie oder Überfunktion für sie ein. Dies entspricht den Tierexperimenten mit Teilentfernung des Pankreas und auch den Tierversuchen von *Allan*, der nach Teilresektion des Hundepankreas nur dann einen Diabetes entstehen sah, wenn er die operierten Hunde überfütterte. Aber auch aus anderen Gründen kann beim Menschen Jahr und Tag nach Teilresektion oder autodigestiver Teilzerstörung des Pankreas ein Diabetes entstehen. Ich erlebte das z. B. bei einer Frau, die nach Überstehen einer Pankreasnekrose zunächst keinen Diabetes entwickelt hat, aber diabetisch wurde, als sie eine Virushepatitis durchmachte. Die Frage bleibt dabei offen, ob in diesem Fall eine entstandene Leberschädigung den Kohlenhydratstoffwechsel zusätzlich beeinträchtigte, irgendwie die stoffwechselmäßige Gesamtlage erschwerte, oder ob die Viruserkrankung, von der man weiß, daß sie mehr oder weniger auch das Pankreas befallen und schädigen kann, einen zusätzlichen Anteil an Inseln zerstörte.

Viruserkrankungen — am bekanntesten ist dies von der Parotitis epidemica — können auch am vorher unverletzten Pankreas durch β-Zellschädigung einen Diabetes erzeugen, auch wenn nichts von einer diabetischen Erbanlage erkennbar ist. Dieser Diabetes kann endgültig sein. Er kann indessen auch reversibel sein, so daß nach monatelanger oder sogar über ein oder zwei Jahre bestehender diabetischer Lage mit Insulinbedürftigkeit, eine „Heilung" eintritt oder doch Erholung der Inselleistung mit Verminderung oder Entfallen des Insulinbedarfs. Trotz ihrer Seltenheit sind solche Fälle von großer Bedeutung. Sie weisen darauf hin, daß Erholungs- oder Regenerationsvorgänge am Inselorgan immerhin vorkommen. Morphologisch sind Hinweise auf solche Regenerations- und Kompensationsvorgänge an den Inseln nicht unbekannt. *Best* und andere sprechen nicht nur von Vergrößerung, sondern auch kompensatorischer Vermehrung der Inseln und gebrauchen dafür den Ausdruck „Polynesie". Ein hochdramatischer Fall von ganz akutem schwerstem Diabetes mit tiefstem Koma, aus dem der Patient nur mühsam gerettet werden konnte, bei dem der Blutzucker auf 1280 mg% stieg, ist kürzlich geschildert worden. Nach zehn Tagen setzte eine Remission der diabetischen Lage ein. Nach Verlauf von fünf Wochen wurde sie so vollständig, daß auch nach Absetzen des Insulins keine feststellbare Stoffwechselanomalie zurückblieb. (1) Die Autoren erwähnen einen ähnlichen Fall, den Dr. *R. D. Lawrence* (London) erlebte. Bei diesem ergab eine spätere Autopsie, daß der Kranke eine vorübergehende Pankreasthrombose durchgemacht hatte. In diesem aufgeklärten Fall von *Lawrence* ist durchsichtig, daß Entstehung eines akuten schweren Diabetes und dessen Heilung ausschließlich auf Vorgänge im Pankreas zu beziehen waren. Ich selbst sah einen insulinbedürftigen „Diabetes" entstehen nach Überdosierung von Dicumarol mit Blutung in den Nieren und offenbar auch im Pankreas. Er heilte.

Mit **Regenerationsvorgängen** im Pankreas wird in der Literatur auch in Zusammenhang gebracht, daß einige Male die Entstehung von β-Zelladenomen des Pankreas bei Diabetikern beobachtet bzw. nachgewiesen wurde, wobei verlaufsmäßig der Diabetes seine Insulinbedürftigkeit verlor bzw. gemildert wurde oder aber schließlich in das gegenteilige Syndrom des Hyperinsulinismus umschlug.

Mit der Deutung derartiger Erlebnisse muß man allerdings m. E. vorsichtig und kritisch sein. *Hensler und Hartmann* (2) veröffentlichten als interessanten Fall: Diabetes mellitus kompensiert durch β-Zelladenom des Pankreas. Bei einer Patientin stellte der Hausarzt im April 1953 erstmals Zucker im Urin fest. Vom 21. Januar 1954 bis 5. April 1954 wurde sie wegen Herzinfarkt klinisch behandelt. Der „mittelschwere Diabetes" wurde mit Diät und 30 bis 40 Einheiten Protaminzinkinsulin behandelt. Doch mußte in häuslicher Behandlung zwei Monate später das Insulin wegen hypoglykämischer Erscheinungen weggelassen werden. Die Patientin litt gleichzeitig an einem „leichten organischen Psychosesyndrom", das (leider!) nicht näher geschildert wird. Sie bleibt bei kohlenhydratarmer Kost zuckerfrei bis zu ihrem plötzlichen Tod am 30. September 1955 nach großer Haemorrhagia cerebri. Bei der Autopsie wird neben dem ausgedehnten Hirnbefund und Arteriosklerose an der Hirnbasis ein walnußgroßes Insulom im Pankreasschwanz

gefunden. Die vergrößerten Nebennieren wiegen zusammen 17 Gramm. — Dieses verhältnismäßig große Insulom dürfte sich schwerlich erst kurz vor dem Tode entwickelt haben. Glykosurien, die zur Fehldiagnose Diabetes führen, sind im Beginn des perniziösen Hyperinsulinismus bekannt. (3) Auch bei dem „leichten Psychosesyndrom" ist an eines der mannigfaltigen psychotischen Syndrome zu denken, die uns bei Hyperinsulinismus geläufig sind.

Die gleiche erst heutzutage mögliche Deutung trifft m. E. mit Sicherheit für manche aus der Vorinsulinzeit mitgeteilten Fälle von Adenomen der Langerhansschen Inseln „bei Diabetikern" zu.

Beispiel: Der Fall, bei dem *Heiberg* (1911) (4) ein ebenfalls großes, abgekapseltes Insulom (5 × 6 mm) und außerhalb davon verminderte Zahl von Inseln fand (entsprechend der beim Insulom eintretenden kompensatorischen Inselatrophie *[Ferner]* [5]). Die 64j. Frau hatte (nur) ein Jahr an „Diabetes" gelitten und lebte nach damaliger strenger Kost (also Fetteiweißkost mit wenig Kohlenhydraten, die ja beim perniziösen Hyperinsulinismus schockmindernd wirkt). „Eben von einer Reise nach Hause gekommen, wird sie komatös und stirbt ...". Vom hypoglykämischen Koma wußte man damals noch nichts. An einem solchen aber ist diese Frau gestorben, wie wir heute mit Sicherheit sagen können, wahrscheinlich hatte sie während der Heimreise längere Zeit nichts gegessen. Die offenbar geringen glykosurischen Vorlaufserscheinungen gehören, wie wir jetzt wissen, zur Insulomkrankheit, bedeuten keinen „Diabetes". (3)

Trotz dieser kritischen Einwände gibt es einige veröffentlichte Fälle, in denen die Entstehung eines Insuloms bei vorher bestehendem Diabetes überzeugend wirkt. Jedenfalls werden von den pathologischen Anatomen Regenerationsvorgänge an den Inseln, wie ja mehr oder weniger an allen Organgeweben, anerkannt. Auch Neubildung von Inseln von den Feyrterschen Gangzellen des Pankreas aus wird erörtert.

Unzweifelhaft gibt es klinische Fälle, in denen eine durch erworbene Pankreaskrankheit entstandene diabetische Lage nach kürzerem oder längerem Bestehen sich bessert oder verschwindet. Gelänge eines Tages chemotherapeutische Abortivbehandlung von Viruskrankheiten, so könnte dies Prophylaxe gegen manche Diabeteserkrankungen erbringen.

Auch unter den nicht erkennbar durch Pankreaserkrankung entstandenen Fällen, aber mit in der Aszendenz vorhandenem Diabetes, gibt es spontane Heilungen, häufiger Besserungen. Derartige Vorkommnisse sind jedem Erfahrenen begegnet. An solchen Fällen sollten wir lernen; ihnen sollte verstärkte Aufmerksamkeit und Analyse gewidmet werden. Schließlich gibt es leichte und leichteste Diabeteserkrankungen, deren Träger lange Zeit ohne Krankheitsgefühl leben, eine ärztliche Behandlung weder suchen noch ihrer scheinbar überhaupt bedürfen, bis sie in höherem Alter aus anderem Anlaß oder durch eine der Spätkomplikationen des Diabetes zugrunde gehen. Aufspüraktionen, wie sie einige amerikanische Autoren und besonders auch mein Mitarbeiter *Schliack* (6) durchgeführt haben, zeigten, daß es in ganzen Bevölkerungsgruppen mehr unerkannte als bekannte, leichte Diabetesfälle gibt. Das fordert dringend auf, nicht nur dafür zu sorgen, daß diese leichten Fälle auch leicht bleiben, sondern auch schwerere Fälle praktisch geheilt werden. Diese Forderung geht über das hinaus, was für viele Diabetiker mit mittelschwerer und selbst schwerer Störung gilt, nämlich, daß man sie durch gut angepaßte Diät- und Insulinführung dazu bringen kann, als bedingt Gesunde ein lebenswertes Leben zu führen.

Nun haben neue, erregende Erlebnisse dazu geführt, daß wir von einem **prädiabetischen Stadium der Erkrankung** sprechen müssen. In diesem bestehen keine Gesundheitsstörungen und keine Zeichen von Diabetes. Eine Anomalie in den endokrinen Regulationen äußert sich zunächst nur bei Frauen an einem verständlicherweise äußerst empfindlichen Test, nämlich an Wachstumsanomalien von Kindern, die sie zur Welt bringen. Diese eigentümlichen, sehr charakteristischen Neugeborenen, oft übergroß und überlang mit cushingartigem, gedunsenem Gesicht und einem dunklen vergänglichen Haarschopf sind bekanntgeworden, nachdem unter heutiger Fürsorge diabetische Frauen Mütter werden. Und solche Kinder werden gelegentlich von Frauen zur Welt gebracht nicht nur mit noch unerkanntem Diabetes, sondern ehe der Diabetes durch Glykosurie und Hyperglykämie erkennbar wird. Abgesehen von den verdienstvollen Veröffentlichungen von *Cornelia van Beek*, die vom Sektionstisch aus diese Zusammenhänge erkannt hat, ergab sich für verschiedene Kliniker, auch für uns, daß solche cushingartigen pastösen Kinder schon einige Jahre vor Manifestation des mütterlichen Diabetes zur Welt kommen können. (7). Das Bestehen einer prädiabetischen Phase des Diabetes scheint hiermit gesichert, müßte voraussichtlich auch bei Männern vorhanden und vielleicht mit Hilfe irgendeines biologischen Testes erkennbar sein.

Außerdem kann sich kein Kliniker dem Eindruck entziehen, daß gewisse Fettsuchtsformen als ein prädiabetisches Stadium betrachtet werden dürfen. Das fordert auf zur Bekämpfung der Fettsucht und allgemeiner, zu verhindern, daß aus einem Prädiabetes ein Diabetes werde. Also: Frühbehandlung, ja Vorbeugung!

Es wäre ein übereilter Hypothesenbau, wollte man dieses prädiabetische Stadium kurzerhand mit der erblichen Anlage zum Diabetes identifizieren. Ließe sich die Anlage einfach nachweisen, so wäre viel gewonnen. Einstweilen kann die Anlage nur vermutet werden, wenn unter den direkten Vorfahren eines Menschen oder bei deren Geschwistern Diabetes festgestellt ist. Durch Nachsuche unter den Blutsverwandten von Zuckerkranken haben besonders *Boulin* und *Pavel* eine beachtliche Zahl von unerkannten, leichten Diabetesfällen gefunden. Diese rechtzeitig zu behandeln und so zu führen, daß sie leichteste Fälle bleiben, könnte durch Vorbeugung eine Heilung ersetzen.

An einer **erblichen Anlage** oder Diathese zum Diabetes, die man längst aus den Familienanamnesen vermutet hat, ist nach neueren umfangreichen Untersuchungen von Stammbäumen *(Hanhart)* und Statistiken (von meinem Mitarbeiter *Günther* [10] an 10 000 Fällen) nicht mehr zu rütteln. Sie scheint in erschreckendem Umfang verbreitet zu sein. Aber die Kennzeichnung des Diabetes als Erbleiden ist zwar — das ergibt die Statistik für eine Vielheit von Fällen — cum pluribus granibus salis begründet — dennoch eine Simplifikation, die ärztlich bedenklich ist, weil sie Pessimismus und Resignation begünstigt. Man erbt eine latente, mindestens vorläufig nicht erkennbare Funktionsanomalie, sie sei organgebunden oder hafte genartig oder organisatorartig (im Spemannschen Sinn) an der Zusammenstimmung und Abfolgelenkung des hochkomplizierten Netzwerkes der Stoffwechselfunktionen. — Eine Anomalie, die eine Einschränkung der Leistungsgröße oder Funktionsbreite des Gesamtstoffwechsels bedeutet, die also nur dann zu sich steigerndem und schließlich lebensgefährlichem Versagen führt, wenn über Jahre oder Jahrzehnte zuviel an Leistung gefordert wird durch Überfütterung und Vernachlässigung der Muskeltätigkeit. „Zuviel" kann daher ein Maß an Leistung sein nur gegenüber anthropogen denaturierten Lebens- und Umweltbedingungen, „Zivilisationsschäden" (8), während es für andere Organismen (mit optimaler genetischer Ausstattung, auch „optimalem Mutations-Sortiment") und optimalen Regulationsreserven kein Übermaß ist. Die Genetiker werden neuerdings zu mehr funktionellen Vorstellungen geführt und sprechen von Phänogenetik und einer „im Prinzip durchaus möglichen Therapie der Erbkrankheiten". *(Hadorn* [9]).

Diabetes ist ein Überlaufsyndrom und bedeutet kein erstes pathogenetisches Geschehen, sondern eine eingetretene Stoffwechselinsuffizienz — so wie Kreislaufinsuffizienz aus verschiedenartigen Störungen oder Defekten und oft aus dem Zueinanderkommen einer Mehrheit von Leistungsminderungen und relationalen Überbelastungen langsam oder plötzlich entsteht.

Auch wenn wir von dem durch Pankreatitis oder höher-

gradige Zerstörung oder Ausrottung des Pankreas entstehenden sekundären, nicht anteilmäßig genetischen Diabetes absehen, ist die Einheitlichkeit des genetischen (ererbten) oder genetisch mitbedingten Diabetes höchst fragwürdig. Das schließt vorläufig nicht aus, daß eine bestimmte Gruppe von Diabeteserkrankungen sich als überwiegend genetisch einheitlich erweisen könnte. Die Pathogenese des Insuffizienzsyndroms bliebe dann immer noch variabel und individuell — wie die klinische Erfahrung über akute und chronische, endogene und exogene Manifestationsursachen überzeugend lehrt. Gerade aus der neuen, vertieften Genetikforschung heraus ist eine pessimistische, resignierende Beurteilung des „Erbleidens" Diabetes unbegründet und eine wirksame Prophylaxe gut vorstellbar durch Behandlung des Prädiabetes oder sogar der erblichen Anlage.

Aufgabe der Forschung ist es, Mittel und Wege zu finden, um die Regulationskrankheit therapeutisch zu regulieren, ehe das Spätsymptom Harnzucker drohendes Versagen des Stoffwechsels ankündigt.

Für ihre Kinder dürfen die Diabetiker hoffen.

Schrifttum: 1. Peck, Franklin B. et al: Complete Remission of Severe Diabetes., 7 (1958), S. 93. — 2. Hensler, L. u. Hartmann, H.: Diabetes mellitus, kompensiert durch Beta-Zelladenom des Pankreas., Schweiz. med. Wschr., 21 (1956), S. 630. — 3. Katsch, G.: Adenomas insulares. Folia Clinica Internacional Nu. 3, Marzo (1954). — Katsch, G: Regulationsvorgänge beim perniziösen Hyperinsulinismus. Acta Neuroveget., 9 (1954), S. 118. — 4. Heiberg, K. A.: Ein Fall von Adenom in den Lagerhansschen Inseln der Bauchspeicheldrüse bei einem Diabetiker, Zbl. Path. Jena, Gustav Fischer, 22, S. 592. — 5. Ferner, H.: Das Inselsystem des Pankreas. Thieme-Verlag, Stuttgart (1952). — 6. Schliack, V.: Diabetes — Sozialmedizinisches Problem oder Einzelschicksal? Münch. med. Wschr., 97 (1955), S. 852. — 7. Katsch, G.: Über Prodiagnose und Prophylaxe. Dtsch. med. Wschr. (1953), S. 510 — Katsch, G.: Über die prädiabetische Phase der Zuckerkrankheit, Dtsch. med. Wschr., 40 (1950), S. 1331. — 8. Katsch, G.: Zivilisationsschäden und Diabetes Arch. phys. Ther., 3 (1957), S. 173. — 9. Hadorn: Kongreß der dtsch. Gesellschaft f. inn. Medizin (1958). — 10. Günther, O.: Kongreß f. innere Medizin (1958).

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. G. Katsch, Med. Univ.-Klinik, Greifswald.

DK 616.379 - 008.64 - 036.83

Aus dem Metropolitan Water Board London, Water Examination Department

Die Organisation der großstädtischen Wasserversorgung

von E. WINDLE TAYLOR

Zusammenfassung: Aus der Praxis der Londoner Wasserversorgung wird ein Überblick gegeben über die Geschichte der Wasserleitungen und das Problem, mit dem steigenden Bedarf der wachsenden Großstädte und ihrer Industrie durch ausreichende Wasserzufuhr Schritt zu halten. Da zu diesem Zweck nicht nur das Wasser von weit her geholt werden muß, sondern auch unreine Wässer, insbesondere Flüsse herangezogen werden müssen, gestaltet sich die Herstellung und Überwachung des Trinkwassers immer komplizierter. Die Reinigung und Desinfektion bedenklicher Wässer wird im einzelnen beschrieben und die bakteriologische Kontrolle, auch der Angestellten der Wasserwerke, sowie die Geschmackskontrolle geschildert.

Summary: A survey is given on the water-supply system of London and on the history of water supply in general. The problem of how to keep abreast of the increasing water requirements of growing capitals and their industries is dealt with. As the water must often be transported from afar and contaminated waters, especially rivers, have to be resorted to the production and supervision of drinking water is becoming increasingly complicated. Description is given of the following: The purification and disinfection of contaminated water, bacteriological controls (also of the employees of the water-works), and checking the taste of the water.

Das Wachstum von Großstädten und das Wohlergehen ihrer Bewohner war immer schon abhängig von der ausreichenden Beschaffung guten Wassers. Wasser stellt eine Lebensnotwendigkeit dar: In der Natur kommt es in jeder lebenden Zelle vor, und wir wissen, daß ohne Wasser auf diesem Planeten kein Lebewesen existieren könnte. Ebenso notwendig wie für den lebenden Organismus ist das Wasser aber auch für die Industrie.

Bereits in der frühen römischen **Geschichte** erkannte man die Wohltat guten Wassers. „Est in aqua dulci non invidiosa voluptas" schrieb vor nahezu 2000 Jahren Ovid. Doch ging die Wertschätzung, die die Römer reinem Wasser zollten, während des Mittelalters verloren. Entweder ließ man die alten Aquädukte verfallen oder sie wurden — wie das alte Berieselungssystem von Mesopotamien — vorsätzlich zerstört, so daß aus einst blühenden Landstrichen dürre Wüsten wurden.

Erst in den Anfängen des 17. Jahrhunderts erfuhr die Frage nach der Wasserversorgung im westlichen Europa eine Belebung. So erbaute z. B. Sir *Hugh Myddelton* im Jahre 1613 einen 40 Meilen langen Kanal, um für London Wasser aus den Quellen von Chadwell zu erschließen. Auf dem ihm geweihten Monument wurde diese Tat beschrieben als „ein unsterbliches Werk, da die Menschen die Gottheit nicht besser nachahmen können, als wenn sie Gesundheit verleihen". Abb. 1 u. 2.

Die Wasserzufuhr, die in der Vergangenheit ausreichend durch Brunnen und Quellen gedeckt werden konnte, erwies sich aber mit der Zeit infolge der Zunahme der Bevölkerung und des Anwachsens der Industrie als ungenügend, und jetzt gehen die großen Städte mehr und mehr dazu über, reines Hochlandwasser oder weniger reines Flußwasser als Wasserquellen zu benützen. Dies bedeutet, daß sich die **Wasserbezugsquellen** in großen Entfernungen von der Stadt selbst befinden

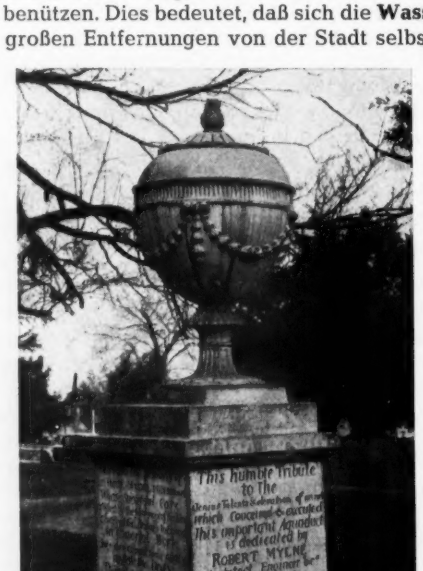


Abb. 1: Gedächtnismonument für *Sir Hugh Myddelton*, den Erbauer des „New River".

Abb. 2: Der Amwell-Teich am „New River". Dieser 1613 fertiggestellte Aquaedukt stellt immer noch eine nützliche Wasserquelle für Nord- und Teile Zentral-Londons dar.

müssen. So bezieht Manchester sein Wasser von Thirlmere im Seengebiet, Birmingham von Wales, Stuttgart neuerdings vom Bodensee, Wien von der Raxalpe, Schneeberg und Hochschwab durch bis 200 km lange Wasserleitungen. Dies zwingt zu einer viel größer angelegten Planung als je zuvor. Mit einem umfassenden Vorgehen müssen über weite Gebiete Abmachungen auf regionaler oder nationaler Basis getroffen werden, um eine äußerst ökonomische Erfassung der Wasserbezugsquellen zu gewährleisten. Da das Problem der Erfassungsgebiete mehr geographischer als administrativer Natur ist und sich die Wasserquellen einer Großstadt wie London über das Gebiet von über 84 kleinen Gemeinden ausbreiten, besteht in kleineren Gebieten die Tendenz, sich in Fragen der Wasserversorgung zusammenzuschließen. Auch als Folge weite Gebiete umfassender und sich überschneidender Interessen großer Industriebezirke hat sich in neuerer Zeit wenigstens in Großbritannien das Problem der Wasserversorgung mehr aus der Sphäre reiner Lokalpolitik herausgeschält und einer Zusammenarbeit zwischen den Wasserbehörden im Interesse der Allgemeinheit Platz gemacht.

Die für die Wasserversorgung einer Großstadt zuständige Behörde muß auf alle Fälle über einen gut arbeitenden **administrativen und technischen Apparat** verfügen, der innerhalb eines gesetzlichen Rahmens mit entsprechenden Befugnissen eine ausreichende Reinheit des Wassers gewährleistet. Die Wasserversorgung muß deshalb über eine Inspektion und Prüfung des Wassers in allen Abschnitten der Leitungen von der Quelle bis zum Wasserhahn des Verbrauchers verfügen, was einen Stab von Bakteriologen, Chemikern und Biologen mit entsprechenden Untersuchungsmöglichkeiten zur Voraussetzung hat. In kleineren Betrieben vereint gewöhnlich ein Mann diese Aufgaben in seiner Person, doch in größeren Unternehmungen ist eine Spezialisierung erforderlich, die eine enge Zusammenarbeit zwischen Technikern und Laborkräften notwendig macht. Diesbezügliches Versagen mußte in der Vergangenheit bitter bezahlt werden.

Die zu lösenden Probleme und die unvermeidlich aus ihnen resultierenden Schwierigkeiten hängen im wesentlichen von der Quelle des zur Verfügung stehenden Wassers ab und den Zwecken, denen dieses Wasser dienen soll. In manchen Industriezweigen wie Brauereien, Lebensmittelfabriken oder bei der Dampferzeugung ist Wasser von besonderer chemischer und bakteriologischer Qualität notwendig. Wir wollen uns hier aber nur mit dem normalen Wasserbedarf für Haushalte und Industrie von Großstädten befassen.

Die Quelle allen Wassers ist das Meer, aber in Anbetracht der technischen Schwierigkeiten und der durch sie entstehenden Kosten wird **Meerwasser** für den menschlichen Verbrauch nur in geringem Maße verwendet. Aden z. B. verfügt über eine Destillationsanlage, die täglich 1800 Kubikmeter Wasser produziert, und in Tobruk wird eine Elektrodialysieranlage zur Entfernung des Salzes aus dem Meerwasser errichtet.

Bei der Sammlung von Regenwasser in natürlichen oder künstlichen **Seen** des entfernten Hochlandes gewinnt man Wasser, dessen Eigenschaften in Abhängigkeit von den jeweiligen geologischen Bedingungen variieren. Kalksteingebiete ergeben hartes, alkalisches Wasser. Ist das örtliche Gestein unlöslich — besonders wenn Torfmoore in der Nähe sind — finden wir ein weiches, saueres Wasser, das durch die im Torf enthaltenen organischen Substanzen verfärbt sein kann. Derartige Gewässer sind in der Lage, Blei zu lösen. Das Wachstum von Algen macht sich wegen des schwachen Mineralgehalts des Wassers gewöhnlich nicht störend bemerkbar, und vorausgesetzt, es wird nicht durch futtersuchende Tiere oder durch Abwässerabfluß von Bauernhöfen oder Ortschaften verunreinigt, müßte Wasser dieses Ursprungs bakteriologisch einwandfrei sein.

Die Behandlung solchen Hochland-Oberflächenwassers macht gewöhnlich keine besonderen Filtrierungssysteme notwendig; es kann nötig sein, Alkali zuzufügen, um den Überschuß an Azidität zu neutralisieren, ferner eine Koagulation mit Aluminat, um das Wasser zu entfärben oder eine Desinfektion mit Chlor oder Ozon.

In zunehmendem Maße wird im Tiefland mit dichter Bevölkerung auf das Wasserangebot der Flüsse zurückgegriffen. Um ausreichend **Flußwasser** zu bekommen, muß man es weit unterhalb der Flußquelle entnehmen, wobei man meist eine Verschmutzung — sei es aus dem Durchflußgebiet, sei es durch Abwässerzuflüsse der Industrien stromaufwärts gelegener Gemeinden — in Kauf nehmen muß. Die Trübung des Wassers hängt gewöhnlich weitgehend vom Regenfall ab. Etwa ein Viertel der Einwohner Englands und Wales' sind auf Flußwasserversorgung angewiesen.

Die Behandlung des aus Flüssen entnommenen Wassers stellt ein kompliziertes Problem dar. In erster Linie sind ausreichende **Speicherreservoirs** notwendig, — dies nicht nur, um bei niedrigem Flußstand eine Reserve zu besitzen, sondern vor allem, um den ersten Reinigungsprozeß auf natürliche Weise geschehen zu lassen. Während der Speicherung bessert sich das Wasser in bakteriologischer Hinsicht durch den natürlichen Tod der von Tieren stammenden Bakterien, die ihres Wirtes beraubt sind, beträchtlich. Eine weitere Reinigung vollzieht sich durch die Sedimentierung suspendierter Teilchen.

Die Behandlung der Wasserspeicher bringt ebenfalls manche Schwierigkeit mit sich. Verunreinigtes Flußwasser enthält gewöhnlich genügend Stickstoffverbindungen und gelöste Salze, die unter geeigneten klimatischen Bedingungen das Wachstum von Algen fördern. Durch die Algenwucherung können nicht nur die Filter verstopft werden, sondern das Wasser kann auch einen unangenehmen Geruch oder Geschmack annehmen, was von Stoffwechselprodukten oder dem Zerfall von Zellen herrührt. Die Wasserkontrolle verlangt nicht nur stete Beobachtung und Untersuchung, sondern auch die Kenntnis der besonderen Schädlichkeit jedes Algentyps und der besten Methode, mit ihr fertig zu werden bzw. der Vorkehrungen, die zu treffen sind. Spuren von Kupfersulfat werden manchmal mit Erfolg zur Hemmung des Algenwachstums verwendet, in geringerem Ausmaß auch Chlor.

In tiefen Reservoirs kann eine Wärmeabstufung eintreten, die mit Freimachung von Sauerstoff und anaerobem Zerfall unter Bildung von H_2S in den tieferen Schichten einhergeht. Bei Wetterumschwung kann sich das desoxygenierte Wasser aus der Tiefe mit dem Rest des Reservoirs mischen, so daß der ganze Speicher für eine bestimmte Zeit unbenützbar wird. Regelmäßige Beobachtungen der Wassertemperaturen an der Oberfläche und in der Tiefe sowie der Windgeschwindigkeiten an der Wasseroberfläche können dazu beitragen, solch ein Ereignis vorauszusehen und Vorbereitungen dagegen in die Wege zu leiten.

Die **Reinigung des Flußwassers** kann auf verschiedene Weise vollzogen werden. Filtration mit oder ohne chemische Koagu-

Abb. 3: Langsame Sandfiltrierung (Kempton Park-Werke des Metropolitan Water Board, London).

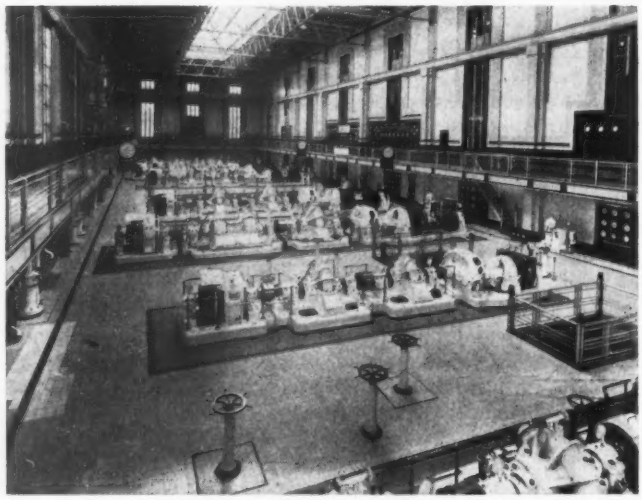


Abb. 4: Turbinen und Zentrifugenpumpen der Hampton-Werke (Metropolitan Water Board, London).

Abb. 5: Mechanische Mikrofiltrieranlage (Lee Bridge-Werke des Metropolitan Water Board, London).

lation ist am meisten im Gebrauch. Die Filtrierung läuft meist in zwei Stadien ab, wenn dies auch keinesfalls als Regel aufgestellt werden kann. Der erste Vorgang besteht in schneller Filtrierung durch Sand, dem eine langsamere in Sandbetten folgt (s. Abb. 3). Die erste Schnellfiltrierung dient zwei Gesichtspunkten: Erstens wird das Intervall zwischen den Säuberungen der viel größeren Sandfilterbetten verlängert, zweitens tritt eine schnelle Nitrifizierung der Ammoniaks durch Organismen wie Nitrosomonas und Nitrobakter ein, die sich auf den Sandkörnern des Schnellfilters finden.

Bei sehr algenhaltigem Wasser kann der erste Filtrationsprozeß vorteilhaft durch mechanische Mikrofilter (s. Abb. 4) aus dünnen, rostfreien Stahlnetzen gehen, die fortwährend automatisch gereinigt werden. Leider entfällt aber dabei der zusätzliche Vorteil der chemischen Verbesserung des Wassers.

Eine zweite Filtrierung kann entweder in Sinter-Sandbetten stattfinden, wo der Filtrationseffekt im wesentlichen von der Ansammlung einer Schmutzdecke auf der Sandoberfläche abhängt oder durch eingeschlossene Druckfilter. Der letztere Vorgang wird meistens mit einer Aluminatkoagulation kombiniert, wobei der Niederschlag von Aluminiumhydroxyd die filtrierende Schicht bildet.

Die Reinigung des Wassers durch Aluminatkoagulation kann ohne Zuhilfenahme von Sandbetten erfolgen. Die suspendierten Teilchen — einschließlich einiger Bakterien und Algen — ballen sich in Flocken zusammen, die dann zu Boden sinken, so daß das darüberstehende klare Wasser abgeleitet werden kann. Andererseits kann der Vorgang kontinuierlich weitergehen; die gesinterten Rückstände bilden eine Decke, durch die das ungereinigte Wasser nach oben dringt, so daß die obere Schicht aus klarem Wasser besteht und man die Rückstände des Sinterungsvorgangs auf dem Grund der Anlage abziehen kann.

Die **Desinfektion von Flußwasser** geschieht gewöhnlich in größerem Umfang durch Chlor, gelegentlich durch Ozon. Chlor und Ozon töten nicht nur Bakterien, sondern oxydieren auch organische Verbindungen, die sonst als Ursache einer Verfärbung oder eines Geschmacks im Wasser in Frage kommen.

Spuren von Phenol, die entweder durch die Abwässer der Industrie in das Wasser gelangen oder ein Zerfallsprodukt der Algen darstellen, können bei der Chlorierung von Trinkwasser erhebliche Schwierigkeiten bereiten. Durch die Chlorzugabe bilden sich nämlich Chlorphenole, die dem Wasser einen noch schlechteren Geschmack verleihen als die ursprüngliche Chemikalie, was die Situation vom ästhetischen Standpunkt aus sehr verschlechtert. Trifft dies ein, so muß zu anderen Maßnahmen gegriffen werden wie Zugabe von Aktivkohle oder von Ozon.

Auch Ammoniak, das im Wasser vorhanden ist, verzögert die desinfizierende Wirkung des Chlors durch die Bildung der langsamer wirkenden Chloramine. Man muß deshalb auf Kontakttanks zurückgreifen, um sicher zu sein, daß das Chlor genügend Zeit hat, auf das Wasser einzuwirken, ehe es in die Verteilungssysteme gelangt. Gegen Ende der vorgesehenen Kontaktzeit sollte alles freie Chlor durch die vorhandenen Spuren organischer Substanz gebunden sein. Sollte dies nicht der Fall sein, kann das freie Chlor durch Schwefeldioxyd entfernt oder durch Zugabe von Ammoniak ins Wasser stabilisiert werden, wobei die sich dann bildenden, langsam wirkenden Chloramine die bakteriologische Reinheit des Wassers im Verteilungssystem bewahren.

Die wichtigste Aufgabe der **bakteriologischen Kontrolle** der Wasserversorgung besteht jedoch in der Freihaltung des Wassers von allen Organismen der durch Wasser verbreiteten Krankheiten (Typhus, Paratyphus, Gastro-Enteritis, Ruhr, Cholera). Im Wasser können auch Zysten von Amoeben (Amoebenruhr) und die Eier von Helminthen ebenso wie Viren (Poliomyelitis, Hepatitis epidemica) enthalten sein. All diese Krankheitsüberträger werden normalerweise im Stuhl ausgeschieden. Zur Koli-Gruppe gehört als wichtigstes Bakterium Escherichia coli, ferner findet man die fäkalen Streptokokken wie Streptococcus faecalis und die anaerob sporenbildenden Bazillen, von denen das Clostridium Welchii am charakteristischsten ist. Alles Wasser, das die Leitungen verläßt, sollte fortwährend untersucht, und die Proben sollten den verschiedensten Stellen des Wassernetzes entnommen werden.

Bei bakteriologischen Wasseruntersuchungen wird in der Regel nach Escherichia coli gefahndet. Als Standard-Medium dient in England das MacConkey-Medium zu Kulturzwecken, aber in den USA werden Laktosenährbrühe, Endo-Agar und Eosin-Methylenblau-Agar-Nährböden empfohlen. Der Nachweis von E. coli im Wasser zeigt eine frische fäkale Verunreinigung an, die Keime können von den anderen Mitgliedern der Koligruppe durch ihre Fähigkeit, Laktose bei 44 Grad zu fermentieren, unterschieden werden.

Um die Zeit für die Untersuchung der Wasserproben zu verkürzen, wird nun allgemein eine Filtertechnik angewandt. Dabei wird eine große Menge Wasser durch eine Spezialmembran filtriert, deren Poren klein genug sind, um eine ausreichende Anzahl von Bakterien festzuhalten. Man braucht das Filter dann nur auf die Oberfläche des Kulturmediums zu legen und zu inkubieren.

Im idealen Fall sollte jedes zu Trinkzwecken dienende Wasser in 100 ccm keine Kolibazillen enthalten und jedes chlorierte Wasser sollte dieser Bedingung entsprechen. Die Anwesenheit koliformer Organismen in einem chlorierten Wasserspeicher muß sofort Zweifel an der Vollständigkeit der Desinfektionsmaßnahmen aufkommen lassen. Für das Vorkommen von Kolibazillen in einer Wasserprobe beim Verbraucher läßt sich immer eine Ursache finden. Das Ausmaß der notwendigen Nachforschungen hängt von Zahl und Typ der nachgewiesenen Organismen ab, aber auf jeden Fall stellt die Anwesenheit von Escherichia coli ein sicheres Zeichen bedrohlicher Verunreinigung dar und erfordert unmittelbares Handeln.

In den letzten Jahren hat die zunehmende Verwendung von Isotopen in Medizin und Industrie der Wasserversorgung weitere Belastungen aufgebürdet. Dies gilt vor allem für die Verwendung von Flußwasser und insbesondere für die Versorgung von Großstädten. Kein Laboratorium für Trinkwasseruntersuchungen kann sich als voll ausgerüstet betrachten, wenn es nicht über die Möglichkeit einer Bestimmung der **Radioaktivität** der benützten Wasserquellen verfügt.

Mit der Untersuchung des Wassers ist die Laborarbeit noch nicht getan. Die Einrichtungen aller Art (Fittings), die Farben und Innenbeläge der Wasserrohre und Tanks und auch das Abdichtungsmaterial müssen auf ihre Eignung untersucht werden. Auch die **Überprüfung der Werksangestellten** gehört zu dem Aufgabenkreis. Oberstes Gebot ist es, Bazillenträger, z. B. von Salmonellen, zu erfassen. Personen mit positivem Ausfall der Vi-Agglutination oder hohen H- und O-Agglutinintitern — die nicht auf frühere prophylaktische Schutzimpfungen zurückgeführt werden können — sollten mindestens dreimal, in Abständen von über einem Monat, einer bakteriologischen Stuhl- und Urinkontrolle unterzogen werden.

Mit der Beschaffung eines hinsichtlich seines Keimgehaltes einwandfreien Wassers sind die Aufgaben der Wasserversorgung noch nicht erfüllt. Ganz gleichgültig, ob das Wasser bakteriologisch einwandfrei ist, — Beschwerden werden unvermeidbar sein, wenn es nicht geschmackfrei und von ansprechendem Aussehen ist. Ob nun der Fehler bei der Wasserversorgung liegt oder — wie dies gewöhnlich der Fall ist —, im Haushalt des Verbrauchers selbst zustande gekommen ist —, diese Beschwerden müssen prompt und eingehend geprüft und abgestellt werden.

Die meisten großen Wasserwerke versuchen, den Beschwerden über den schlechten Geschmack zu begegnen, indem sie regelmäßig **Geschmacksprüfungen** des Wassers vornehmen. Hierzu werden entweder eine Reihe von Verbrauchern eingeladen oder man greift, wenn diese Untersuchungen regelmäßig durchgeführt werden, auf Angestellte des eigenen Betriebes mit besonders empfindlichem Gaumen zurück. Jedoch sind gute Geschmacksprüfer selten, da ihre Beschäftigung wenig beneidenswert ist — müssen sie sich doch des Alkohols, des Nikotins und aller Gewürze in den Speisen enthalten.

Sehr interessantes Material über die Prüfung von Geschmack und Geruch beim Trinkwasser war gelegentlich eines Treffens der International Water Supply Association in Brüssel vor einigen Monaten zusammengetragen worden.

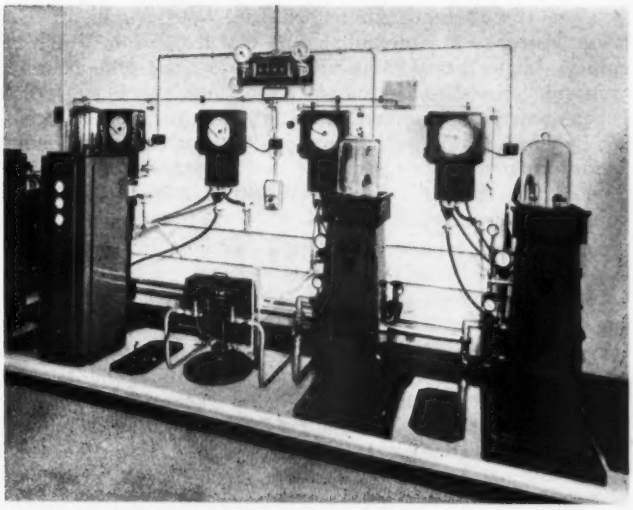


Abb. 6: Automatische chemische Behandlungsanlage in einer Brunnenstation des Metropolitan Water Board.

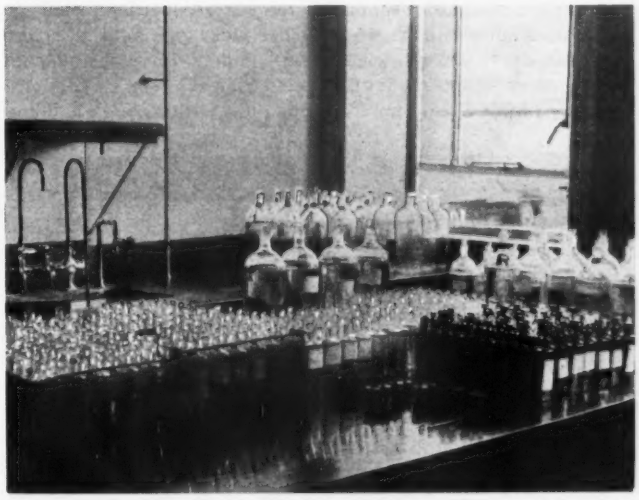


Abb. 7: Tagesansammlung von Wasserproben zur Untersuchung in einem großen Wasserwerklabor.

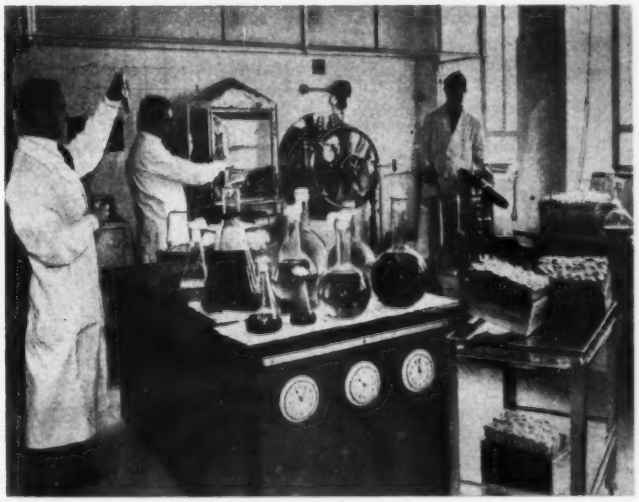


Abb. 8: Herstellung von Kulturmedien, Medienraum in den M.W.B.-Laboratorien.

Bei einer jeden Prophezeiung ist unvermeidbar damit zu rechnen, daß einem möglicherweise später das Gegenteil bewiesen wird. Jedoch scheint es erlaubt, hier einige Ausblicke auf zukünftige Tendenzen vorzulegen. Wie bei anderen indu-

striellen Unternehmungen liegt in der Wasserindustrie das Hauptbestreben in **Automatisierung und Expansion.** Vollautomatisch kontrollierte Pumpstationen und chemische Bearbeitungsanlagen stehen bereits zur Verfügung, und bald werden unbemannte Pumpstationen mehr und mehr gebräuchlich sein. Die Expansion ist eine Notwendigkeit, um mit den steigenden Anforderungen der Industrie und der anwachsenden Bevölkerung Schritt zu halten. Hier beginnen aber neue Schwierigkeiten.

Die Seltenheit neuer Wasserquelien und die ungeheuren Kapitalauslagen, die in den meisten Fällen zu ihrer Erschließung notwendig sind, zwingen zur bestmöglichen Nutzung der jetzt zur Verfügung stehenden Wasserquellen. Wenn jeder Verbraucher für das Wasser dieselben Sparmaßnahmen gelten lassen würde wie etwa für den Brennstoff, könnte eine enorme Ökonomie erzielt werden. Die Suche nach neuen Wasserbezugsquellen hat die verfügbare Zahl der unverschmutzten Wasserquellen vermindert. Große Städte sind in zunehmendem Maße gezwungen, ihre Versorgung aus Flüssen zu decken, in die aus anderen Städten Abwässer einfließen. Häufig ist der Ursprung der Wasserverschmutzung weit entfernt und eine Kontrolle kann nur auf Grund nationaler, in manchen Fällen sogar internationaler Abmachungen erzielt werden. Was die technische Seite betrifft, so wird der Gebrauch synthetischen Materials wie Plastikwasserrohre oder Ionenaustauscher zweifelsohne immer mehr zunehmen. Eine erst vor kurzem entwickelte Methode, die im Kulturmedium radioaktiven Kohlenstoff benutzt, wird die im Labor zur Identifizierung des E. coli benötigte Zeit von einem Tag auf wenige Stunden verkürzen.

Abb. 10: Untersuchung von Wasserproben auf Bakterien. Auszählung von Kolonien in den Labors des Metropolitan Water Board.

Abb. 9: Übertragung von Wasserproben auf Kulturmedien im Laboratorium des Metropolitan Water Board, London.

Was immer die Zukunft bringen wird — die Wasserindustrie wird immer nur ein Ziel vor Augen haben: ihren Abnehmern ein nicht nur bakteriologisch einwandfreies, sondern auch klar und frisch aussehendes, geruchs- und geschmackfreies Wasser zur Verfügung zu stellen. Wenn Angehörige vieler Nationen ein gemeinsames Anliegen im Blickpunkt haben, ist es nur logisch, daß zwischen ihnen ein freier Meinungs- und Gedankenaustausch stattfindet. Die World Health Organisation, die United Nations Educational Scientific and Cultural Organization und die International Water Supply Association machen es möglich, daß eine Erfahrung, die in einem Land bezüglich der Wasserversorgung gemacht wurde, dem allgemeinen Nutzen zugänglich gemacht werden kann.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. E. Windle Taylor, Director of Water Examination, Metropolitan Water Board, Water Examination Dept., New River Head, Rosebery Avenue, London E. C. 1.

Übersetzt von Dr. med. W. Ehrengut, München 9, Am Neudeck 1.

DK 614.777 (421.2)

Aus dem Choquan-Hospital in Saigon/Vietnam (Chefarzt: Dr. med. *Trân-văn-Báng*)

Über Opiumsucht

von TRÂN-VĂN-BÁNG

Zusammenfassung: 1. Viele therapeutische Methoden gegen die Opiumsucht sind brauchbar; der Erfolg hängt aber weit mehr von der Haltung des Patienten als von der Kunst des Arztes ab.

2. Die Bekämpfung der Opiumsucht ist eine soziale Aufgabe, die nicht in kürzester Zeit gelöst werden kann; sie erfordert eine tiefgreifende erzieherische Behandlung der Massen und die Ausmerzung aller begünstigenden Faktoren.

Summary: 1. Many therapeutic measures against addiction to opium are useful. Their success, however, depends more on the patient's attitude than on the doctor's skill.

2. The combat against addiction to opium is a social problem which cannot be settled within a short period, it requires a radical educational therapy of the masses and the elimination of all favouring factors.

La Circé tyrannique aux dangereux parfums . . . (Baudelaire)

Die **Opiomanie** ist eine wahrhaft soziale Geißel für zahlreiche Länder des Fernen Ostens. Der Gebrauch des Opiums in der Pharmakologie Asiens scheint sehr weit in das Altertum hinaufzureichen. Zuerst sollen Mohnkulturen sich nur an den Ufern des Ganges befunden haben, von wo aus sie dann in die angrenzenden Länder bis nach China rasche Ausbreitung fanden. Noch heute finden wir das Opium und seine Alkaloide in vielen schmerzstillenden Volksrezepten; oft hören wir bei der Anamnese eines Opiumsüchtigen als Entschuldigung, er habe am Magen, an den Därmen oder anderen Organen gelitten und man habe ihm zum Opiumrauchen geraten. „Dann habe ich eine rasche und beträchtliche Erleichterung empfunden — und von Tag zu Tag ist es dann weitergegangen . . ." Nur selten gestehen Patienten, daß sie aus wollüstigen Motiven zu der Droge gegriffen haben, „auf der Suche nach dem Paradies auf Erden".

Das Opium, „die braune Fee", wird rasch zur Tyrannin. Wer ihre Bekanntschaft machte und sich von ihr trennen will, hat viel auszuhalten. Die Entziehungserscheinungen manifestieren sich in Husten, Niesen, Kopfschmerzen, Schmerzen im Rücken, im Bauch, in den Hüften, bald allenthalben; schließlich verfällt der Patient in einen kataleptischen, todähnlichen Zustand. — Was liegt näher, als zu kapitulieren? Der Süchtige verkauft seine Grundstücke, sein Haus, seine Festgewänder, den Schmuck seiner Frauen, die Geräte des religiösen Kultes, den Reis seiner Kinder . . . Alles nur, um im Besitz der Droge zu sein.

Vom Fernen Osten aus drang der Opiummißbrauch auch nach Europa und nach Amerika vor. Die Geschichte der Bekämpfung dieser Sucht würde Bände füllen. Man denke nur an den Opiumkrieg (1840 bis 1842), ausgelöst durch das Verbot Chinas gegen die englische Einfuhr der Droge in das Reich der Mitte. — 1931 nahm sich der Völkerbund eine internationale, sehr energische Bekämpfung der Opiomanie und des Schleichhandels vor; die Vereinten Nationen haben den Kampf wiederaufgenommen und ausgedehnt.

Die Zahl der Opiumsüchtigen in der Welt ist nicht feststellbar. Einzelne Autoren gaben an, daß in China vor dem 2. Weltkrieg 30 bis 60% der Bevölkerung süchtig waren. (Diese Zahl ist wohl stark übertrieben, aber darf doch als Beweis für die Ausdehnung des Lasters angesehen werden.) Der Kampf der jetzigen chinesischen Regierung gegen die Opiomanie und dessen Erfolge wurden stark beachtet.

Man kann **zwei Arten von Opiumsüchtigen** unterscheiden:

1. Die Opiophagen (Opiumesser und -trinker) sind besonders typisch für Kleinasien; in der Literatur gibt es übrigens ein bemerkenswertes Zeugnis in Gestalt des „Journal d'un Mangeur d'Opium" von *Thomas de Quincey*, der im England des 19. Jahrhunderts seine Erfahrungen sammelte.

2. Opiumraucher findet man vor allem im Fernen Osten. — Die Technik besteht darin, daß eine kleine Opiummenge über einer schwachen Flamme auf der Oberfläche einer Tonpfeife zu einer winzigen Kugel von etwa 250 mg geknetet und geformt wird. Dieses Kügelchen wird dann in die Pfeife eingeführt, die über einer kleinen Lampe erhitzt wird, und der Raucher atmet den Opiumdampf ein. (Der durchschnittlich Süchtige raucht 20—30 Pfeifen pro Tag, manche benötigen 100 und mehr Pfeifen täglich!)

Selbstverständlich ist der mäßige Gebrauch von Opium weniger gefährlich, und die Raucher behalten länger ihre vollen geistigen Kräfte. Begütertere Personen, welche nur ganz reines Opium und maßvoll genießen, bewahren recht lange einen äußerlich gesunden Eindruck. Schlechter geht es den Armen, die Opiumverbrennungsprodukte nehmen müssen oder den weniger reinen „Dross" rauchen. („Dross" ist viel reicher an Alkaloiden und daher auch toxischer; noch schädlicher ist, wenn Dross-Absud oder Absud von Abfällen der Glücklicheren — z. B. durch Auskochen der Tücher, die zum Pfeifenreinigen dienen — genossen wird.)

Die Bindung des Süchtigen an die Droge ist ungeheuer stark. Wird das Opiumbedürfnis erfüllt, so ist der Patient der ruhigste aller Menschen. Wenn aber der Nachschub ausbleibt, wenn die „Gewohnheitsdosis" fehlt, so kommt es rasch zu einem moralischen Verfall. Der Opiumhungrige schreckt vor nichts zurück, um seine Sucht stillen zu können.

Das rasch zunehmende Bedürfnis an Opium führt schließlich jeden Raucher dazu, „Dross" zu verwenden. Dann aber kommt es zum geistigen Abstieg, zu den verschiedensten Halluzinationen, und nicht wenige Raucher enden ihr Leben in einem wahrhaften Inanitionszustand.

Der den Opiumsüchtigen behandelnde Arzt muß insbesondere die **Komplikationen**, die als Entziehungserscheinungen evtl. auftreten, kennen. Dies betrifft — abgesehen von den Kreislaufzwischenfällen (bisher noch ungenügend erforscht), den häufigen schweren Schlaflosigkeitszuständen und den (selteneren) Suizid-Versuchen — vor allem die Gefahr des Aufflackerns einer Amöbenerkrankung des Darmes.

Klinisch kann es sich bei einem solchen Aufflackern um das Bild einer klassischen Amöbiasis handeln (beginnend mit Diarrhoe, dann schleimig-blutige Stühle, welche nach Emetin-Verabreichung rasch sistieren). Zur Zeit erhalten wir in unserem Krankenhaus (Infektionsklinik) laufend Zugänge mit choleraähnlichen Durchfällen. Unter zehn Kranken haben wir mindesten einen, der opiumsüchtig war. — Ein besonders instruktiver Fall aus früherer Zeit sei hier angeführt:

Es handelt sich um einen Europäer, Prof. am Gymnasium, der, nebenbei erwähnt, ein Mann von glänzendem Verstand, Philosoph, Orientalist, Archäologe und glühender Bewunderer von *Claude Farrère* und *Baudelaire* war; wie jeder typische Vertreter der hiesigen Intelligenzia war er Opiumraucher. Aber in höherem Lebensalter, von plötzlichen Gewissensbissen bewegt, entschloß er sich zur Abstinenz. Innerhalb weniger Stunden erkrankte er an einer Darmblutung mit hohem Fieber, und unter torpidem Verfall starb er nach einigen Tagen Bei der im Lanessan-Hospital ausgeführten Sektion zeigte sich eine gangränös-hämorrhagische Rektokolitis, wobei es von Amöben nur so wimmelte. — Wir haben damals schon aus dieser Erfahrung als wichtige therapeutische Konsequenz die Anordnung übernommen, daß vor jeder Entziehungskur bei Opiumsüchtigen zunächst eine Emetin-Behandlung gegen Amöbiasis ausgeführt werden muß.

Einige weitere **therapeutische Erfahrungen** bei Entziehungskuren seien angefügt: Die verschiedenen Entwöhnungsmedikamente (wie z. B. Démorphène) haben nur einen relativen Wert; sie helfen zwar prompt, aber der Erfolg ist meist der, daß der Süchtige rückfällig wird und wiederkommt.

Während des Krieges war ich Gefängnisarzt in Hanoi und hatte zahlreiche Sträflinge zu behandeln, die gezwungenermaßen eine Entziehungskur durchmachten. Der kriegsbedingte Arzneimittelmangel zwang uns, unsere Aufgabe trotz allem zu erfüllen, und zwar allein mit Ol. camphoratum, Emetin und Luminal; dabei waren die Kranken im allgemeinen nach Ablauf einer Woche ohne Schaden wieder auf den Beinen. Überflüssig ist aber, zu betonen, daß sie nach der Gefängnisentlassung wohl so gut wie alle wieder den Weg zu den Raucherstuben gefunden haben. — Unser Kollege *Dang-văn-Ho* behandelte übrigens seine Kranken erfolgreich, indem er ihnen ausschließlich Aqu. dest. injizierte. (Diese Methode erscheint auf den ersten Blick recht grob und schwindlerhaft; *Ho* begründete sie aber mit den Pawlowschen Theorien. Sobald der Patient das Verlangen nach der Opiumpfeife verspürt, verschafft ihm die intramuskuläre Aqu.-dest.-Injektion einen heftigen Schmerz, welcher seine Aufmerksamkeit ablenkt und ihn seine Sucht vergessen läßt.)

Wie gesagt haben viele Entziehungsmethoden sich als sofort wirksam erwiesen, aber die Dauererfolge bleiben aus. Dies gilt auch für die Anwendung von Phenothiazin-Derivaten, welche zweifellos große Vorteile brachten.

Von einem Behandlungserfolg kann man aber erst nach Ablauf von sechs Monaten sprechen.

In meiner eigenen Erfahrung kann ich nur auf drei gesicherte Erfolgsfälle zurückblicken. Diese drei Personen beobachte ich nunmehr seit zehn Jahren: Eine davon übt nunmehr eine höchst intensive politische Tätigkeit aus; auch der zweite ehemalige Patient ist jetzt sehr aktiv als Bauunternehmer. Der dritte, ein Schriftsteller, ist leider dem Alkoholismus verfallen, was vielleicht noch schlimmer ist als die Opiomanie; körperlich hat er jedoch an Gewicht erheblich zugenommen, während er damals als Opiumraucher schwer mitgenommen und abgemagert war.

Der entscheidende Erfolgsfaktor liegt offensichtlich darin, daß der behandelte Opiumsüchtige eine so bedeutende Ab-

lenkung finden muß, daß sein ganzes Leben dadurch verändert wird.

Zum Schluß einige **psychologische Bemerkungen:** Wer opiumsüchtige Kreise kennt, wird wissen, daß dort der Komplex der Dissimulation herrscht. Der Opiumraucher verbirgt sein Laster (während der Alkoholiker sich damit brüstet); die Angaben der Patienten über die Zahl der benötigten Tagesmenge muß man grundsätzlich mit 5—10 multiplizieren. Dabei sind diese Dissimulanten nur Lügner in bezug auf ihre Sucht; sie können darüber hinaus vollkommene Ehrenmänner und treuergebene Freunde sein.

Als ich eine medizinische Privatklinik in Hanoi leitete, waren meine Patienten für Entziehungskuren zumeist sehr ordentliche Menschen, die freiwillig kamen. Trotzdem sah ich mich veranlaßt — in Kenntnis des Dissimulations-Komplexes bei Opiomanie —, jeweils die Familienangehörigen um Durchsuchung der Habseligkeiten des Klinikpatienten zu bitten; immer wieder fanden sich in der Tiefe der Koffer Pakete mit Opium! — Diese Dissimulation erschwert natürlich die Beurteilung von Kurerfolgen und verfälscht die Statistiken. Daran kann auch die energische Propaganda gegen die Opiomanie wenig ändern.

Auch gibt es keinen klinischen Test und keinen Labornachweis für die Opiumsucht. (Wir bekommen im Choquan-Hospital übrigens immer wieder von den Behörden eine Anzahl von Beamten überwiesen, die beschuldigt werden, Opiumraucher zu sein, und über die wir ein Gutachten abgeben sollen.)

Aus dem von uns im Vorstehenden Gesagten geht hervor, daß die erfolgreiche Bekämpfung des Lasters der Opiomanie weniger ein ärztliches als ein soziales Problem ist. Dieses Laster wird nicht nur von individuellen Faktoren getragen, sondern ist weitgehend von familiären, ethnischen und beruflichen Eigenarten abhängig.

Familiäre Eigenarten: In manchen Familien wird seit vielen Generationen Opium geraucht.

Ethnische Eigenarten: Es gibt im Norden unseres Landes völkische Minderheiten, bei denen das Opiumrauchen so geläufig ist wie das Essen und wo schon 6jährige Kinder damit anfangen.

Berufliche Eigenarten: Einzelne Gruppen der freien Berufe (Dichter, Künstler, Advokaten, ja sogar Ärzte) sind viel mehr vom Opiumrauchen ergriffen als die manuell Arbeitenden. Kriterium dabei ist sicherlich die körperliche Untätigkeit. — Auch der Europäer, wenn er eine gewisse Tendenz zur Anpassung an seine asiatische Umgebung zeigt, erliegt übrigens besonders leicht der Sucht.

Wie die Bekämpfung der drei anderen Hauptlaster — die Trunksucht, die Prostitution und die Glücksspiele — erfordert auch der Kampf gegen die Opiumsucht viel Verständnis und elastische Methoden.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Trân-vän-Bâng, Médecin-Chef de Hôpital de Choquan, Saigon/Vietnam.

DK 340.636.2

THERAPEUTISCHE MITTEILUNGEN

Typhus (typhoid fever) und Sulfamycetin

von H. KL. ENGELHARDT

Zusammenfassung: In Anbetracht der Häufigkeit des Typhus in Java (Indonesien) wurden von uns verschiedene Präparate verordnet. Das Chloramphenicol, das, wie berichtet, bei Bazillenträgern unwirksam ist, zeigte bei unseren Beobachtungen auch Darmblutungen, Darmperforationen und Rückfälle. Die mit Tetracylin behandelten Patienten zeigten einen wesentlich schnelleren Heilungsprozeß, und es wurden die bei Chloramphenicol aufgetretenen Nebenerscheinungen nicht beobachtet. Der Prozentsatz der geheilten Patienten betrug 41,9%. Bei den Typhuspatienten, die mit Sulfamycetin behandelt wurden, wurden keine Nebenerscheinungen beobachtet, und der Prozentsatz der geheilten Patienten war 98%. Außerdem zeigten Gruber-Widal-Reaktion und O-Antigen-Reaktion eine wesentliche Besserung in den ersten 48 Stunden. Das Sulfamycetin wurde über eine Periode von 5 Tagen verabreicht, und zwar tägliche Dosis 5—6 Tabletten (0,5 g) bei Körpergewichten von 40—50 kg.

Summary: In consideration of the high incidence of typhoid fever in Java (Indonesia) various preparations have been used by the author. The observations indicated that chloramphenicol, which is ineffective in carriers, resulted in haemorrhages and perforations of the intestine as well as in relapses. Patients treated with tetracyclins were cured within a considerably shorter period and side-effects, as noted in the therapy with chloramphenicol, were not encountered. The percentage of cured patients was 41,9%. Patients with typhoid fever showed no adverse reactions under sulfamycetin therapy and the percentage of cured cases was 98%. Gruber-Widal reaction and O-antigen reaction indicated a substantial improvement within 48 hours. Sulfamycetin was given over a period of 5 days in a daily dosage of 5—6 tablets (0,5 g) at body weights variying from 40—50 kg.

Bei unseren Untersuchungen in **Java** — Indonesien — wurde sehr oft **Typhus** entdeckt. Es wurden 182 Patienten mit Chloramphenicol, 102 Patienten mit Tetracylin (Achromycin) — Lederle — und 412 Patienten mit Sulfamycetin — Lepetit — behandelt. In den bisherigen Veröffentlichungen wurde erwähnt, daß bei einer Behandlungsdauer von 10 Tagen gute Erfolge mit Chloramphenicol erreicht wurden. Weiter wurde erwähnt, daß bei Bazillenträgern keine Besserung erzielt worden war. Unsre Beobachtungen zeigten, daß Chloramphenicol nicht nur bei „Bazillenträgern" unwirksam war, sondern auch vier weitere Faktoren wurden beobachtet. Diese Faktoren waren Darmblutungen und Darmperforation sowie Rückfälle, außerdem zeigte der bakteriologische Befund keine Besserung, während der klinische Befund eine wesentliche Besserung in den ersten 3—4 Tagen zeigte. Diese Ergebnisse haben uns veranlaßt, 112 Patienten mit Tetracylin zu behandeln. Das Ergebnis dieser Behandlung hat gezeigt, daß nur 47 Patienten geheilt wurden mit einer schnellen Besserung des klinischen und bakteriologischen Bildes (24 bis 48 Stunden nach der ersten Dosis). Um eine höhere Prozentzahl von geheilten Patienten zu bekommen, wurden 412 Patienten mit Sulfamycetin (Lepetit, Italien) behandelt.

Der **Erreger** des Typhus — Ebertella typhosa — wurde von *Karl Ebert* im Jahre 1880 im lymphatischen Gewebe entdeckt. Die charakteristischen Symptome sind: Fieber, Bradykardie, Roseolen, abdominale Beschwerden, Infiltration der Lunge und

Splenomegalie. Bei den von uns untersuchten Patienten war die Häufigkeit der Infektion bei Erwachsenen und Kindern 2 zu 1. Es zeigte sich ferner, daß „Bazillenträger" während der japanischen Besatzungszeit oder der Revolutionszeit unter Typhus gelitten hatten.

Der Bazillus dringt durch den Verdauungskanal in den Körper ein und läßt sich dann in den lymphatischen Kanälen „häuslich" nieder. Dort wird dann eine Hyperplasie beobachtet. In 59% der von uns beobachteten Fälle wurden Ulzerationen auch der Payer'schen Haufen besonders im Ileum und Zökum beobachtet. Im Gegensatz zu den anderen Behandlungsmethoden zeigten die Ulzerationen bei Sulfamycetinbehandlung die Tendenz, ohne Narben abzuheilen. Die Niere und die Leber waren entzündet und die Milz in allen Fällen vergrößert. 22% der Patienten zeigten pneumonische Veränderungen.

Die Inkubationszeit war durchschnittlich 10—12 Tage, der Beginn war plötzlich, und folgende **Symptome** wurden beobachtet: Schüttelfrost, schwerer Allgemeinkrankheitszustand, Kopfschmerzen, Anorexie, Epistaxis und Kreuzschmerzen. Bei 42% der Fälle zeigte sich Diarrhoe, während bei den übrigen Patienten Verstopfung beobachtet wurde. Weiter litten 52% unter Bronchitis. Bei 12% waren die pharyngealen Symptome vorherrschend. Die Temperatur war nicht typisch für Typhus, sondern sie erreichte sofort das Maximum. Nach Erreichen des Maximums blieb die Temperatur nicht auf der gleichen Höhe, sondern zeigte verschiedene Variationen. Der Puls war relativ langsam. Die Roseolen traten zwischen dem 5. und 7. Tag in Erscheinung, nicht vereinzelt, sondern in plötzlichem Schube. Weiterhin wurden die Roseolen nicht nur von uns am Abdomen und Thorax, sondern auch an den Extremitäten — bei allen Patienten — und sogar bei 16% im Gesicht beobachtet. Ungefähr 8% der Roseolen wurden nekrotisch. Gelenkbeschwerden traten während der Anwesenheit der Roseolen in Erscheinung. Bei allen Patienten wurde eine Splenomegalie beobachtet, da aber alle Patienten unter Malaria schon mehrere Male gelitten hatten, ist es für uns unmöglich, diese Splenomegalie als ein Symptom des Typhus zu bezeichnen. 12% zeigten eine Nephritis. Die Diazo-Reaktion und die *Weiß*-Reaktion waren positiv bei allen Patienten.

Folgende **Komplikationen** wurden bei Patienten, die mit Chloramphenicol behandelt wurden, beobachtet:

1. Darmblutungen: 63% mit leichten, 33% mit schweren Blutungen. Ein plötzlicher Sturz der Temperatur oder eine schlagartig einsetzende Pulsbeschleunigung, Auftreten von kaltem Schweiß und Hypotension.

2. Darmperforation mit abdominalen Schmerzen, meistens im unteren rechten Bauchquadranten, begleitet von Erbrechen, Temperatursturz, rapidem Puls, Leukozytose und Muskelkrämpfen.

3. Thrombophlebitis oder Parotitis, Myokarditis oder Meningitis, periphere Neuritis, Alopezie oder Nephritis, oder Zystitis, oder Osteitis, oder Otitis.

Die Patienten, welche mit Sulfamycetin behandelt wurden, zeigten niemals die obenbeschriebenen Komplikationen.

Die **Diagnose** wurde durch den Nachweis von Typhusbazillen im Blut und durch positiven *Gruber-Widal* nachgewiesen. Außerdem wurde die Agglutination von H- und O-Antigen festgestellt. Der O-Antigentiter stieg nur während der Typhusinfektion.

Therapie: Wie oben erwähnt wurden 182 Patienten mit Chloramphenicol behandelt.

Tab. 1

Ergebnis bei 182 Patienten, die mit Chloramphenicol behandelt wurden

	Zustand am Aufnahmetag	Pat.-Zahl	Behandlung 10 Tg.	14 Tg.	18 Tg.
Ohne Komplikationen	2.—3. Woche	63	—	21	42
Darmblutungen	2.—3. „	59	7	41	11
Darmperforationen	2.—3. „	19	2	16	1
Rückfall	2.—3. „	41	8	26	7
Total:		182	17	104	61

Die tägliche Chloramphenicol-Dosis waren 4 Kapseln (pro Kapsel 0,25 gr).

Tab. 2

Ergebnis bei 112 mit Tetracylin behandelten Patienten

Zustand am Aufnahmetag	Patienten-zahl	geheilt	nicht geheilt
2. Woche	43	19	24
3. Woche	69	28	41
Total:	112	47	65

Bei den geheilten Patienten zeigte sich schon 24 bis 48 Stunden nach der ersten Dosis ein Verschwinden des Fiebers und eine rapide Besserung des Allgemeinbefindens, die sich auch in der *Gruber-Widal*-Reaktion und *Weiß*-Reaktion zeigte sowie in der O-Antigen-Reaktion. Komplikationen wurden nicht beobachtet. Das Tetracylin wurde über eine Periode von 6 Tagen gegeben, und zwar täglich 5 Kapseln (250 mg), verteilt über 24 Stunden. Diese Dosis schien angebracht in Anbetracht des Körpergewichtes der Patienten (40—50 kg) und des Allgemeinzustandes (Avitaminose, Eiweißmangel).

Tab. 3

Ergebnis bei 412 mit Sulfamycetin behandelten Patienten

Zustand am Aufnahmetag	Patienten-zahl	geheilt	nicht geheilt
1. Woche	82	81	1
2. Woche	147	143	4
3. Woche	165	163	2
„Bazillenträger"	18	18	—
Total:	412	405	7

Ein Verschwinden des Fiebers zeigte sich schon 24 bis 48 Stunden nach der ersten Dosis. Außerdem zeigte die *Gruber-Widal*-Reaktion und die O-Antigen-Reaktion eine Besserung nach 48 Stunden. Sulfamycetin wurde gegeben über eine Periode von 5 Tagen. Die Dosis — berücksichtigend wieder das Körpergewicht der Patienten und den Allgemeinzustand — war 5 bis 6 Tabletten (0,5 g), verteilt über 24 Stunden.

Es scheint angebracht, zu erwähnen, daß alle Patienten keine anderen Medikamente während der Behandlung mit Chloramphenicol, Tetracylin und Sulfamycetin erhalten hatten.

Weiterhin wurde beobachtet, daß alle obenerwähnten Medikamente bei stärkerer Dosis Kollaps verursachen können.

Schrifttum: Ruiz Sanches F. et al (1954). — Treatment of Typhoid fever of Children with Tetracyline (Achromycin) Medicina, Mexico, 34, S. 1. — Woodward, T. E. et al (1948) — Preliminary Report on the Beneficial Effekt of Chloromycetine in the Treatment of Typhoid fever Ann. Int. Med. 29, S. 131—134. — Ruiz Sanchez (1950) — Tratemiento de la fiebre tofoide con areomicinay chloromivetina, Medicina, Mexico 30, S. 2. — Ruiz Sanchez, F. (1954) — Treatment of Typhoid Fever. In Von. H. E. Ed: Current Therapy, Philadelphia, W. B. Saunders Co.

P. S. Die obengenannten Beobachtungen wurden in dem Distrikt Wonosari Gunung Kidul, Provinz Jogjakarta, Mittel-Java, in den Jahren 1955—1956 durchgeführt.

Anschrift des Verf.: Dr. med. *H. Kl. Engelhardt*, Medical Officer, Hospital Malahang LAE, Territory of Papua and New Guinea, Australia.

DK 616.981.711 - 085.779.931 Sulfamycetin

VERSCHIEDENES

150 Jahre Medizinstudium in Brasilien

von FRIEDRICH J. P. TEMPEL

Zusammenfassung: Zum Eintritt in die Universität muß eine Aufnahmeprüfung bestanden werden. Das Medizinstudium währt sechs Jahre. Das Diplom ermöglicht dem Arzt völlige Freizügigkeit. Die Bedingungen für die Zulassung ausländischer Ärzte sind schwer, sie werden geschildert.

Summary: Before admission to the university an entrance examination must be passed. The study of medicine takes six years. The diploma grants the doctor the right to chose his place of domicile. Difficult conditions concerning the admission of foreign doctors are reported upon.

Seit 150 Jahren erst gibt es in Brasilien ein ärztliches Studium. Heute steht dieses Land an der Spitze Lateinamerikas in dieser Beziehung, und der brasilianische Arzt gilt heute etwas in der Welt.

Werfen wir einen kurzen Blick auf das jetzige medizinische Studium in Brasilien: 1966 besaß es 24 medizinische Fakultäten

Faculdade de Medicina da Universidade do Rio Grande do Sul in Pôrto Alegre, Brasilien.

mit insgesamt 937 Professoren und 12 650 Studenten. 1955 wurden 2747 neue Ärzte diplomiert. Die ärztliche Ausbildung wird momentan einer Reform unterzogen, bleibt aber im Grunde genommen dieselbe der letzten zehn Jahre.

Der Eintritt in die Universität wird nicht, wie in Europa, automatisch durch das Abitur erreicht, sondern der Kandidat muß sich einem Examen unterwerfen, da nur eine geringe Zahl aufgenommen wird; bei uns in Porto Alegre sind es z. B. 100 im Jahr. Der Numerus clausus bezweckt, allen Studenten eine bessere theoretische wie auch praktische Ausbildung am Krankenbett und in den Laboratorien zu ermöglichen. Der Kandidat wird zuerst einer psychologischen Prüfung unterzogen, um seine moralische und intellektuelle Eignung zum auserwählten Beruf festzustellen. Portugiesisch, Naturgeschichte und Biologie, Physik und Chemie sind die Fächer der schriftlichen Prüfung.

Das eigentliche Medizinstudium verteilt sich über sechs Jahre, und nach jedem Semester muß eine Prüfung in jedem Fach bestanden werden. Nach dem dritten Jahr wird dem Cand. med. der Besuch in den Universitätskliniken ermöglicht, und das letzte Jahr wird ausschließlich im Hospital absolviert.

Im Besitz des Diplomes ist es dem neuen Arzt erlaubt, überall zu arbeiten. Es besteht kein Unterschied zwischen Ärzten jüngeren oder älteren Jahrganges. Der Zugang zu staatlichen Stellungen wird durch ein besonderes Examen erreicht.

1956 arbeiteten in Brasilien 22 002 Ärzte, davon mehr als die Hälfte in den Großstädten, da es vielmals im Innern des Landes unmöglich ist, ein für den Arzt finanziell oder kulturell geeignetes Arbeitsfeld zu finden. In den letzten Jahren werden die Bevölkerungen riesiger und von aller Zivilisation abgelegener Gegenden durch mit allen Mitteln zur Heilkunde ausgestattete Flugzeuge periodisch besucht.

Ausländische Ärzte, die in Brasilien arbeiten wollen, müssen die Revalidation ihres Diploms beantragen und ihre Examen an einer der Fakultäten Brasiliens ablegen. Folgende Dokumente sind dazu nötig: a) Personalausweis, Gesundheitszeugnis, Zeugnis moralischer Führung; b) Arztdiplom, im brasilianischen Konsulat des Ursprungslandes beglaubigt; c) Bescheinigung, daß das Diplom im Ursprungslande gültig für das ganze Gebiet ist; d) Curriculum Vitae mit genauer Aufzeichnung der Vorschu-

Hospital das Clinicas (Universitäts-Klinik) der med. Fakultät der Universidade do Rio Grande do Sul in Pôrto Alegre, Brasilien.

Hospital de Clinicas (Universitäts-Klinik) der Universidale do Paraná in Curitiba, Brasilien.

lung und des Medizinstudiums; e) beglaubigte Übersetzung aller nicht in portugiesischer Sprache geschriebenen Dokumente; f) Zeugnis des bestandenen Examens an brasilianischer Hochschule in Portugiesisch, Geographie und Geschichte Brasiliens.

Falls diese Dokumente anerkannt werden, muß der Kandidat das vierte, fünfte und sechste Jahr an einer brasilianischen Universität besuchen und alle Examen in allen Fächern ablegen. Es ist auch erlaubt, die Prüfungen in der angegebenen Reihenfolge ohne Frequenz in den praktischen und theoretischen Stunden abzulegen. Jedenfalls dauert eine Revalidation mindestens drei Jahre, ist nicht leicht und bietet dem Kandidaten in der Zwischenzeit wirtschaftliche Schwierigkeiten, da er ohne Revalidation nicht als Arzt arbeiten darf.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Friedrich J. P. Tempel, Taquara — Rio Grande do Sul — Brasilien.

DK 61 (07) (81)

FRAGEKASTEN

Frage 100: Operation einer Patientin wegen rechtss. Leistenbruchs. Seit einigen Jahren verheiratet, femininer Typ, mangelnde Körperbehaarung, adipös, kleine flache Mammae. Vulva und Klitoris vorhanden, jedoch sehr klein. Vagina kurz, bleistiftdick, Uterus und Adnexe nicht tastbar.

Ehemann gesund, körperlich normal — geistig unterentwickelt. Vor der Eheschließung wurden beide Partner anläßlich einer Untersuchung in einer Landesfrauenklinik darauf hingewiesen, daß die Ehe unfruchtbar bleiben würde.

Vor der jetzt vorgenommenen Operation lehnte der Ehemann alle Eingriffe ab, die zu einer Geschlechtsveränderung seiner Frau führen könnten.

Bei der Leistenbruchoperation Entfernung eines Tumors, der in Art eines Hodens dem Bruchsack anhing. Die histologische Untersuchung ergab Nebenhodengewebe und stark atrophisches Hodengewebe. Eine Spermiogenese war nicht feststellbar. Es handelt sich also um einen Fall von Hermaphroditismus spurius.

1. Ist die „Ehe" vor dem Gesetz gültig?
2. Besteht eine Verpflichtung, den „Ehemann" oder die Behörde von dem Befund in Kenntnis zu setzen?
3. Macht sich der Operateur durch Verschweigen des Befundes strafbar?

Antwort: Zu Frage 1: Ist die „Ehe" vor dem Gesetz gültig? Obwohl die Beantwortung dieser Frage eine rein juristische Angelegenheit zu sein scheint, hat doch auch der Mediziner ein Wort dazu zu sprechen. Das Bürgerliche Gesetzbuch kennt nicht den Begriff des Zwitters; es verlangt, daß im Zweifelsfalle das Individuum demjenigen Geschlecht (männlich oder weiblich) zugeteilt wird, zu dem es am besten paßt. Gerade für diese Beurteilung hat der Arzt das wichtigste Wort zu sprechen; bei den zahlreichen Formen von Zwittern, wie sie heute bekannt sind, ist das aber manchmal gar nicht einfach.

Im vorliegenden Falle handelt es sich wahrscheinlich um einen **Pseudohermaphroditismus masculinus mit mehr oder weniger totaler Verweiblichung.** Die mikroskopische Untersuchung des bei der rechtsseitigen Leistenbruchoperation gewonnenen Gebildes ergab Nebenhodengewebe und stark atrophisches Hodengewebe; das paßt zu der eben genannten Form des Zwitters. Bei Feststellung des genetischen Geschlechts würde sicherlich auch ein chromatinnegativer Befund erhoben werden; trotzdem „paßt" das Individuum, das doch offensichtlich als Frau aufgewachsen und erzogen ist und als solche sich auch verheiratet hat, das eine Vulva und eine Clitoris besitzt und eine wenn auch nur kurze und bleistiftdicke Vagina, besser zum weiblichen als zum männlichen Geschlecht; und wenn es standesamtlich als Frau gemeldet war, so ist das richtig. In dieser Beziehung würde ich auch als Mediziner dafür plädieren, daß diese Ehe vor dem Gesetz gültig ist. Bei manchen Fällen des Pseudohermaphroditismus masculinus mit Verweiblichung, aber auch mit fehlender Verweiblichung, unterstützen wir ja ärztlicherseits durch operative Eingriffe das Bestreben des Individuums, als Weib zu gelten und dessen Funktionen zu übernehmen, auch wenn die Fortpflanzung nicht möglich ist.

Eine Beanstandung der Ehe vor dem Gesetz könnte nur dann postuliert werden, wenn bei der Frau Abnormitäten vorliegen, welche dem Ehemann vor der Eheschließung nicht bekanntgegeben worden sind. Das ist aber nicht der Fall, denn „beide Partner wurden anläßlich einer Untersuchung in einer Landesfrauenklinik vor der Eheschließung darauf hingewiesen, daß die Ehe unfruchtbar bleiben würde".

Der Ehemann ist offensichtlich mit der körperlichen Situation seiner Frau, wie sie zur Zeit gegeben ist, einverstanden und zufrieden, denn er hat ja alle Eingriffe abgelehnt, die zu einer Geschlechtsveränderung seiner Frau führen könnten.

Nun ist aber noch eines zu bedenken: Bei dem vorliegenden Fall von Zwitter kann es sich auch um einen echten Hermaphroditismus bei gleichzeitiger Anwesenheit von Hoden- und Ovarialgewebe handeln. Das auszuschließen wäre nur möglich durch Untersuchung der beiderseitigen Gonaden, was aber nicht geschehen ist. Bisher kann also noch nicht 100%ig ausgeschlossen werden, daß nicht doch noch Eierstocksgewebe bei der Ehefrau vorliegt; bei den echten Zwittern kann das genetische Geschlecht teils männlich, teils weiblich sein. — Bei einem echten Zwitter kann man die Zuteilung des Individuums zu einer Frau erst recht nicht ablehnen.

Zu Frage 2: Eine Verpflichtung, den Ehemann über das bisherige Ergebnis der Operation bei seiner Ehefrau zu orientieren, besteht nicht. Dieses ohne weiteres zu tun, würde einen Bruch der ärztlichen Schweigepflicht bedeuten. Hätte der Ehemann Bedenken an der Geschlechtszugehörigkeit seiner Frau und verlangte Auskunft vom behandelnden Arzt, so dürfte diese nur erteilt werden mit Genehmigung der Ehefrau. Dabei aber darf man nicht vergessen, daß mit einer solchen Aufklärung schwere Schäden angerichtet werden können, insbesondere mit der Aufklärung über das genetische Geschlecht, das gar nicht selten im krassen Gegensatz steht zu dem, was das Einzelindividuum geschlechtsmäßig zu sein glaubt, hofft und wünscht. Die seelische Einstellung spielt bei vielen Varianten des Hermaphroditismus eine größere Rolle als die Art der vorliegenden Gonade oder des chromosomalen Geschlechts.

Deshalb ist auch höchste Vorsicht geboten bei einer Aufklärung des eigentlichen Patienten, des Zwitters.

Die Behörde — damit ist wohl der Amtsarzt gemeint — hat

mit diesen Dingen überhaupt nichts zu tun und braucht daher auch nicht benachrichtigt zu werden.

Die Frage 3 beantwortet sich mit dem oben Gesagten von selbst.

Prof. *F. v. Miculicz-Radecki*, Städt. Frauenklinik, Berlin-Charlottenburg 5, Pulsstr. 4—14.

Als Jurist kann ich den vorstehenden Ausführungen zu allen drei Fragen nur beistimmen. Es ist allgemein anerkannt, daß Zwitter dem bei ihnen überwiegenden Geschlecht zuzurechnen sind, *Staudinger-Coing*, 11. Aufl., 1957, 12 vor § 1; *Enneccerus-Nipperdey*, Lehrbuch des bürgerlichen Rechts, 14. Aufl., 1952, § 89, Anm. 3; KG JW 1931, S. 1495. Um die Ehe zu beseitigen, müßte also nachgewiesen werden, daß die Patientin überwiegend Mann sei. Dieser Nachweis ist aber nach dem letzten Absatz des Gutachtens zur Frage 1 nicht möglich.

Prof. Dr. jur. *A. Blomeyer*, Berlin-Dahlem

REFERATE

Panorama der ausländischen Medizin

Italien: März—April 1958

Eine technische Modifizierung des Herzkatheterismus in der Diagnostik der Septumdefekte. — Auch wenn die Diagnose des Vorhofseptumdefektes verhältnismäßig leicht ist, kann dasselbe über die Beurteilung der Größe des Kalibers dieser Kommunikation nicht ausgesagt werden: diese Beurteilung wäre besonders nützlich vor dem Eingriff, da der Chirurg die günstigste Operationsmethode danach aussuchen kann. Zu diesem Zweck wurde von A. Actis-Dato und A. Tarquini (Minerva Med., 24. 3. 1958) eine technische Modifizierung des Herzkatheterismus verwirklicht. Die Autoren verwendeten einen gewöhnlichen röntgendichten Herzkatheter mit blindem Ende, der an der Spitze zwei oder drei seitliche Öffnungen aufwies. In Höhe dieser Öffnungen wurde eine Manschette aus sehr elastischem Gummi angebracht, die mittels eines Klebstoffes den Katheter dicht abschloß und mit feinstem Nylonfaden fest umwickelt wurde. Am proximalen Ende des Katheters wird ein Ansatzstück mit einem Hahn angebracht, dem eine 30-ccm-Rekordspritze aufgesetzt werden kann. Der Katheter wird auf die übliche Weise eingeführt. Unter Berücksichtigung der Möglichkeit, daß bei der Einführung des apikalen Endes des Katheters Schwierigkeiten auftreten und die Gefahr der Thrombenbildung entstehen könnte, wird die Katheterspitze von den Autoren mit Heparin und Vaseline vorbehandelt.

Sobald die Katheterspitze in den linken Vorhof eingetreten ist, wird der Ballon durch Injektion einer röntgendichten Flüssigkeit aufgefüllt, bis er die Kalibergröße des Septumdefektes übertrifft. Daraufhin wird der Katheter angezogen, so daß der Ballon in das Vorhofseptum hineingepreßt wird. Bei der Durchleuchtung wird der Ballon eine Birnenform aufweisen, die durch den Druck der Ränder des Septumdefektes auf den Ballon selbst zustande kommt. Anschließend geht man mit dem Druck im Ballon so weit zurück, bis man ihn frei bewegen kann: der Durchmesser des Ballons wird weitgehend dem Durchmesser des Vorhofseptums entsprechen. Die Größe dieses Durchmessers kann ziemlich genau durch eine Herzfernaufnahme bestimmt werden.

Die Autoren heben hervor, daß durch diese Modifikation nicht nur das Kaliber des Defektes sehr genau bestimmt werden kann, sondern auch das Minutenvolumen und die hämodynamischen Verhältnisse bei offener und geschlossener Kommunikation verglichen werden und die Blutgasbestimmungen im linken und rechten Vorhof bei geschlossenem Septum durchgeführt werden können. Die Methode verliert jedoch ihre Genauigkeit bei spaltförmigen oder ovalen Septumdefekten und ist sogar unbrauchbar bei multiplen Defekten des Vorhofseptums.

Gefäßprothesen aus Kunststoffen und Homo- und Hetero-Transplantate. — G. Cossu und P. Benini (L'Ospedale Maggiore, 4. 4. 1958) führten Experimente bei Hunden durch, um die Möglichkeit der Verwendung von Gefäßen aus chemisch vorbehandeltem Nylon zu studieren; sie berichten über die klinischen Ergebnisse und die histologischen Befunde. Die Autoren glauben auf Grund von Ergebnissen, die sie mit Ersatz der Endaorta und deren Bifurkation durch ein Nylon-Rohr erzielen konnten, daß solche Prothesen eine sichere Verwendung in der Chirurgie der Aorta finden könnten. Bei allen Tieren, bei denen Röhren aus plastischem Material eingepflanzt wurden, konnte man das Fehlen von Thrombosen feststellen, außerdem kam es zu einer starken Bindegewebsreaktion im Bereich der eingepflanzten Nylonstücke, die zur Bildung eines die Prothese einscheidenden Gewebes führte. Auf diese Weise bildet sich eine neue Adventitia, die zwischen die Maschen des Gewebes eindringt und nach einer Woche die Innenwand erreicht, die von einer Fibrinschicht ausgekleidet ist, welche anschließend ebenfalls in Bindegewebe umgewandelt wird. Nach zwei Monaten kann man die Bildung eines neuen Endothels beobachten, im dritten Monat haftet dieses bereits fest der Innenwand der Prothese an, nach drei bis vier Monaten endlich hat sich der Umbauprozeß zur Intima vollzogen. Die Terylenprothese dient als Unterlage für die Neubildung der Intima, während die Bindegewebsreaktion nur an den Nahtstellen sattfindet und diese verstärkt. Abschließend heben die Autoren hervor, daß die Verträglichkeit der eingepflanzten Nylon- und Terylenprothesen sehr gut war, daß die Funktion derselben befriedigend war, nachdem der Blutstrom nicht beeinträchtigt wurde und keinerlei unerwünschte oder gar gefährliche Nebenerscheinungen auftraten

Akute benigne Perikarditis bei Kindern. — G. Bono und P. Garofalo (Minerva Pediat., 7. 4. 58) beschreiben einen Fall von akuter benigner Perikarditis bei einem Kind von 8½ Jahren, ein sehr seltenes Krankheitsbild, von dem in der medizinischen Weltliteratur bisher nur 19 Fälle publiziert wurden. Die klinischen Kennzeichen der Krankheit sind Fieber, Schmerzen über dem Präkordium, Dyspnoe sowie ein beträchtlicher Perikarderguß. Den Autoren war es nicht möglich, eine rheumatische oder tuberkulöse Infektion oder septikopyämische Zeichen nachzuweisen; bezüglich der Ätiologie sind sie der Ansicht, daß als Agens ein Virus in Frage kommen könnte, das durch Laboratoriumsuntersuchungen bislang nicht erfaßt werden konnte. Der Verlauf und die Prognose der Krankheit erlauben jedenfalls die Annahme, daß es sich bei der akuten benignen Perikarditis um ein selbständiges klinisches Krankheitsbild handelt, das von den anderen Formen der akuten Perikarditis gut abzutrennen ist. Was die Therapie betrifft, so wurden Salizylate und Antibiotika ohne erwähnenswerte Erfolge gegeben. ACTH und Cortison haben dagegen sehr eindrucksvoll die subjektiven Symptome beeinflußt, auf den Verlauf hatten sie dagegen überhaupt keine Wirkung.

Pharmakologischer Cocktail in der Behandlung der chronischen obliterierenden Arteriopathien. B. Vasile (Gazz. med. ital., März 1958) hat vor kurzem seine Untersuchungen der medizinischen Behandlung der chronischen obliterierenden Arteriopathien zugewandt, welche oft der chirurgischen Behandlung vorausgeht und der Entwicklung der anatomischen Läsionen angepaßt werden muß. Ein sehr wichtiges Problem ist die Behandlung des Gefäßspasmus bei den Arteriitiden; zu diesem Zweck wurden verschiedene Medikamente angewandt, vom Acetylcholin zum Physostigmin, vom Äthylalkohol zu den Nitriten, vom Papaverin zur Nicotinsäure und zum Curare, bis zu den Methoniumsalzen, die der Anlaß zur Einführung des von *Nicolosi* 1953 vorgeschlagenen lytischen Cocktails in die Therapie waren; darin sind ein Ganglienblocker, ein Sympathikolytikum, ein Antihistaminikum und Dolantin enthalten. Vor Beginn einer solchen Therapie ist es jedoch notwendig, eine genaue Herz- und Kreislaufuntersuchung durchzuführen, um kardiovaskuläre Insuffizienzzeichen festzustellen, die mit einer solchen Behandlung nicht zu vereinbaren sind, da sie eine dauernde Belastung des Myokards darstellt. Zur Erzielung einer besseren Wirkung auf den Gefäßspasmus wurde anhand von 21 Fällen ein neuer Cocktail aus Hydergin, Nicotinsäure, Bis-Äthylamin und Chlortrimetonmaleat studiert. Die Ergebnisse waren in zwei Fällen schlecht, in sechs Fällen mäßig und in den übrigen 13 gut.

Auf Grund der ausgezeichneten Verträglichkeit dieses Cocktails und der Möglichkeit, ihn auch bei vorliegenden kardialen und renalen

Komplikationen verwenden zu können, wurde seine Indikation erheblich erweitert.

Behandlung der rheumatischen Arthritis. L. Bonomo (La Clinica, Februar 1958) schlägt zur Behandlung der rheumatischen Arthritis neben Bettruhe sowie strengen hygienischen und physikalisch-therapeutischen Maßnahmen die Verwendung von Salizylaten, Phenylbutazon, Goldsalzen und Cortison vor. Nachdem es keine eigentliche Behandlung der rheumatischen Arthritis gibt, war es notwendig, bei 50 Patienten eine protrahierte Behandlung mit Goldsalzen, bei 55 mit Cortison und bei 40 mit ACTH durchzuführen. In der mit ACTH behandelten Patientengruppe konnte der höchste Prozentsatz an positiven Erfolgen mittels einer protrahierten Behandlung erzielt werden (50% über 3 Jahre lang); bei den Cortisonfällen waren es 21%, bei den mit Goldsalzen behandelten Fällen 18%. Die Komplikationen waren häufiger bei den mit Cortison und ACTH behandelten Fällen, die meisten Remissionen wurden im Verlaufe der ACTH-Behandlung angetroffen. Der Autor rät zu einer Einschränkung der Cortisonbehandlung, nachdem der Effekt, auf die Dauer gesehen, gering ist und eine laufende Kontrolle notwendig erscheint. Immerhin ist sie bei jenen Fällen indiziert, die auf physikalische Therapie, Bettruhe und Salizylate nicht ansprechen. Nach dem Autor liegt der Wirkungsmechanismus der Nebennierenrindenhormone in der Möglichkeit der Beseitigung des dysreaktiven Fehlers, indem sie die mesenchymale Hyperergie beeinflussen, auch wenn der ätiologische Faktor, der für dieselbe Hyperergie verantwortlich ist, unberührt bleibt.

Virus-Hämagglutination zur Differentialdiagnose der akuten malignen Hämopathien. Die Virusagglutination der Blutzellen nach der Methode von *Hirst*, die zur Differentialdiagnose der akuten Hämopathien mit morphologisch undifferenzierten Zellen angewandt wird, erlaubt bei positiver Reaktion mit Sicherheit die erythrämische Natur, bei negativer Reaktion die leukämische Natur der Zellen zu erkennen.

G. Di Guglielmo (La Medicina Internazionale, Februar 1958) weist darauf hin, daß dieser beachtenswerte Fortschritt auf dem Gebiet der Hämatologie nicht nur der Sicherung der Diagnose einer akuten Erythrämie und dem Ausschluß einer akuten Leukämie dient, sondern daß sich daraus auch die Möglichkeit ergibt, die erythroblastische Natur völlig undifferenzierter Zellen zu erkennen, nachdem diese Reaktion streng spezifisch für die Zellen der roten Reihe ist. Diese Tatsache unterstützt die dualistische Konzeption.

Giornate Antibiotiche. Am 22. und 23. März 1958 wurden in Mailand die „Giornate antibiotiche" abgehalten, die von der Italienischen Gesellschaft für Chemotherapie und der Italienischen Gesellschaft für Mikrobiologie organisiert worden waren. Im Anschluß an die Referate der Professoren V. Puntoni, M. Coppo, D. Daddi, G. C. Dogliotti, G. Lenti, P. Fornara, P. Biocca, L. Cattaneo, M. Arslan, G. B. Cottini, G. B. Bietti, M. Paone und A. Benagiano über die modernen Aspekte der antibiotischen Therapie in der Medizin und in der Chirurgie folgten noch zwei Diskussionen von größtem Interesse: die erste über das Problem der Staphylokokkeninfektionen mit besonderer Berücksichtigung der antibiotischen Behandlung; den Vorsitz hatte Nobelpreisträger Prof. E. B. Chain. Die andere unter dem Vorsitz von Nobelpreisträger Prof. D. Bovet über die Wichtigkeit und klinische Bedeutung der Resistenzprüfungen in Vitro.

Neue Bücher:

Unter den Büchern, die in den letzten zwei Monaten erschienen, verdient der von „Minerva Medica" herausgegebene **Semeiotica Neurologica** *von G. Campailla* erwähnt zu werden.

Es handelt sich um den ersten Teil eines zweibändigen Werkes, in dem sich der Autor vorgenommen hat, jedem eine genaue Untersuchungstechnik aufzuzeigen, der eine klinisch-neurologische Untersuchung durchführen will. Auf den methodischen Teil folgt die Semeiologie. Der Autor baut auf seine lange klinische Erfahrung auf und weicht in seinem Werk von den klassischen Lehrbüchern ab, indem er der klinischen Untersuchung einen funktionellen und weniger morphologischen Charakter gibt.

KLEINE MITTEILUNGEN

Studienreform-Beschluß in Frankreich

Der Conseil Supérieur de l'Éducation Nationale hat am 1. Mai 1958 einstimmig einen Gesetzentwurf über wesentliche Änderungen der medizinischen Studienordnung gutgeheißen. Die wichtigsten Bestimmungen davon sind folgende:

1. Das P. C. B. (Diplom für Physik, Chemie und Biologie; etwa dem deutschen Vorphysikum entsprechend, bisher nach einjährigem Studium an der naturwissenschaftlichen Fakultät zu erwerben) wird künftig Angelegenheit der medizinischen Fakultät selbst werden. Das bedeutet, daß in Zukunft die jungen Medizinstudenten nicht mehr ihr Vorbereitungsjahr als Studenten der Naturwissenschaften ableisten, sondern sogleich zur medizinischen Fakultät gehören.

2. Bisher begann unmittelbar nach diesem naturwissenschaftlichen Vorbereitungsjahr[1]) das klinische Studium; d. h. der soeben an der medizinischen Fakultät aufgenommene Student wurde sofort ans Krankenbett gestellt und verbrachte alle Vormittage seiner Studienzeit in der Klinik, mit ausgesprochen praktischem Unterricht. Diese Gepflogenheit fand immer wieder Kritik, weil den Studenten zum Zeitpunkt ihrer ersten Kontakte mit den Patienten noch wesentliche theoretische Voraussetzungen fehlten (insbesondere anatomische und physiologische Kenntnisse). Künftig werden die ersten beiden Studentenjahre vorwiegend den Grundlagen-Wissenschaften gewidmet sein, und erst vom dritten Studienjahr ab tritt der junge Mediziner ans Krankenbett.

3. Eine weitere Reform betrifft die Zulassung zum Externat, jener bevorzugten Famulaturstellen, die die erste Stufe auf dem Wege der Heranbildung des späteren klinischen und akademischen Führungspersonals bilden[1]). Bisher wurde die Aufnahme ins Externat auf dem Weg eines besonderen Leistungswettbewerbes („Concours") entschieden, der nicht etwa von der Fakultät veranstaltet wurde, sondern von der Verwaltung der öffentlichen Krankenhäuser. Die Vorbereitung auf diesen Wettbewerb erfolgte demgemäß auch nicht im Rahmen des offiziellen Universitätsunterrichts, sondern über ausgesprochene „Pauk-Kurse", welche von älteren Studenten, die bereits erfolgreich den „Concours" bestanden hatten, durchgeführt werden. Es wurden gerade diese Kurse immer wieder scharf kritisiert und als eine Art stillschweigender Anerkennung der Unzulänglichkeit des offiziellen Lehrbetriebes betrachtet; man hat mehrmals den paradoxen Zustand betont, daß die Fakultät zwar äußerst gerne von der, auf dem Wettbewerbswege herangebildeten Studentenelite Gebrauch macht, auf das Ausleseverfahren aber keinen Einfluß hat, ja quasi dieses Verfahren ignoriert. — In Zukunft soll für das Externat der Wettbewerb vollkommen entfallen und die Auswahl der Externes nach den Abschlußnoten der Fakultätsprüfungen (am Ende des zweiten Studienjahres) getroffen werden. Damit wird das Externat nicht nur juristisch in direkte Beziehung zum Hochschulunterricht gesetzt, sondern auch der Student wieder nachdrücklich auf sein offizielles Studienprogramm hingelenkt.

Für die Fakultäten erwachsen freilich aus dieser Neuregelung auch ernste Verpflichtungen, und man wird gespannt darauf sein können, ob die neue Lage auch in der Durchführung des vorklinischen Unterrichts Neuerungen und Verbesserungen bringen wird.

Die französische Studienreformdebatte wird kaum weniger lebhaft geführt als die entsprechenden Diskussionen in Deutschland. Dabei finden die Beispiele ausländischer Studienordnungen und ausländische Reformbestrebungen gebührend Beachtung[2]): Man ist sich darüber im klaren, daß zur gegenwärtigen Stunde eine Studienreform auf rein nationaler Basis wenig Sinn hat, sondern daß der Zukunftsentwicklung jetzt schon durch größtmögliche Anpassung, zumindest der europäischen Studienpläne, Rechnung getragen werden muß. — Der jetzige Reformbeschluß in Frankreich rückt zweifellos das französische System im vorklinischen Studium sehr nahe an die deutschen Verhältnisse heran. Auch die Abschaffung des „Concours de l'Externat" ist in diesem Sinne ein Fortschritt. Im Ablauf des klinischen Studiums bleiben aber mit der starken Betonung des praktischen Unterrichts, direkt am Krankenbett, noch wesentliche Unterschiede, welche die deutschen Reformer dazu anregen sollten, in dieser Richtung ihrerseits Schritte zur Angleichung zu unternehmen. *T.*

[1]) Vergl. Jahrg. 96 (1954), S. 171, und Jahrg. 98 (1956), S. 1368, der „Münch. med. Wschr."

[2]) Die amtliche französische Hochschullehrer-Zeitung „Revue de l'Enseignement Supérieur" widmete 1957 eine Sondernummer (Nr. 3) dem Hochschulstudium im Ausland, wobei zwei Arbeiten dem Medizinstudium und seinen Reformbestrebungen in Deutschland galten.

Tagesgeschichtliche Notizen

— Ein tödlicher Zwischenfall beim Bromsulphalein-Test (als Leberfunktions-Prüfung) wurde erstmals von Walker und Koszalka in North Dakota/USA beobachtet. Wie in den „Ann. Int. Med." (Bd. 47, S. 363) mitgeteilt wird, war bei einem Pat. mit Leberzirrhose der Test zunächst ohne Reaktion verlaufen. Bei Wiederholung nach vier Monaten kam der Pat. wenige Minuten nach der Bromsulphalein-Injektion ad exitum, wahrscheinlich infolge einer allergischen Reaktion. Durch sehr langsame Injektion und Hauttest (bei wiederholter Injektion oder bei Pat. mit allergischer Diathese) lassen sich nach Ansicht der Verff. solche Zwischenfälle vielleicht vermeiden. Außerdem raten sie, bei jeder Bromsulphalein-Anwendung Adrenalin zur sofortigen Injektion griffbereit zu halten.

— Norwegische Rheumakranke kommen nach Österreich. Nach längeren Verhandlungen zwischen den Osloer Gesundheitsbehörden und Wiener Stellen haben nun die norwegischen Krankenkassen beschlossen, ihren von rheumatischen Leiden verschiedener Art befallenen Mitgliedern einen Kuraufenthalt im Heilbad *Deutsch-Altenburg bei Wien* zu empfehlen. Die Kosten der Kur und des Aufenthaltes bis zu vier Wochen werden von den norwegischen Krankenkassen getragen.

— Ein Zentralinstitut für Bandscheiben-Erkrankungen wurde in Neapel gegründet und dem Rheumatologischen Behandlungszentrum des Malteserordens (Direktor: Prof. A. Masturzo) angeschlossen.

— Nach den Statistiken der WGO ist die mittlere Lebenserwartung in Holland zur Zeit die höchste der Welt: 73,9 Jahre für Frauen, 71 Jahre für Männer.

— Geschlecht und Lebenserwartung. Nach Statistiken der USA ist die Lebenserwartung der weißhäutigen Frauen heute 73 Jahre gegenüber 67 beim Mann. Diese Differenz von sechs Jahren betrug 1940 nur vier Jahre. — Die Ursachen der steigenden Lebenserwartung der Frauen bleibt vorerst ungeklärt; Faktoren der Lebensweise scheinen unwesentlich zu sein, denn Vergleichsuntersuchungen wurden bei Mönchen und Nonnen angestellt (die ja in den Klöstern unter sehr gleichartigen Bedingungen leben) und ergaben praktisch identische Zahlen.

— Die obligatorische Blutgruppenbestimmung der österreichischen Soldaten lehnte der oberste Sanitätsrat ab, da die zwangsweise Blutentnahme gegen die Freiheit der Person verstieße. (In fast allen Armeen der Welt sind aber die Soldaten zur Blutgruppenbestimmung verpflichtet; diese Maßnahme liegt ja im Interesse der eigenen Lebensrettung im Falle einer schweren Verwundung.)

— Für die medizinische Forschung in Großbritannien ist der 1920 gegründete *Medical Research Council* zuständig. Er verfügt über einen Jahresetat von rund zwei Millionen Pfund. Neben dem Nationalen Institut für med. Forschung in Mill Hill, London, unterhält der Forschungsrat über 50 Forschungsstellen und -gruppen, die den Universitäten, Krankenhäusern und ähnlichen Instituten angeschlossen sind. Außerdem gewährt er kurzfristige Zuschüsse für Forschungsarbeiten unabhängiger Wissenschaftler an den Universitäten und Krankenhäusern. — Der insgesamt jährlich in Großbritannien für die wissenschaftliche Forschung ausgeworfene Betrag beläuft sich auf etwa 300 Millionen Pfund. (Davon gehen etwa 180 Millionen Pfund durch die Hände privater Firmen oder werden von diesen selber aufgebracht.)

— Bekommen wir eine „Elektronen-Sprache"? Elektronische Symbole werden in späterer Zukunft an Stelle von Worten das Verständigungsmittel zwischen Menschen verschiedener Sprache darstellen; dies ist die Meinung von Linguisten der Harvard-Universität. Diese elektronische Sprache soll so verschieden von den gegenwärtigen Sprachen sein wie etwa das Vogelgezwitscher von der menschlichen Unterhaltung.

— Ein „Tranquillizer" für Pflanzen wurde in USA unter dem Namen „Duraset 20-W" entwickelt; er vermehrt (durch Herabsetzung der Auswirkungen von thermischen und physikalischen Umweltschwankungen) die Ernteausbeute, insbesondere soll er die Anzahl der Blüten verdoppeln. Der Ertrag der Kirschbäume soll damit um 100%, die Orangenernte um 200% gesteigert werden können.

— Rekordumsätze hatte die pharmazeutische Industrie der USA im Vorjahr, und auch für 1958 wird eine Steigerung des Umsatzes um 5—10% erwartet. (Seit 1945 ist der Verbrauch an Arzneimitteln in den USA um 1100% gestiegen.) Von den in den USA erzeugten Pharmazeutika entfallen etwa 80% auf Medikamente, die nur auf Rezept erhältlich sind; der Rest ist frei und allgemein verkäuflich. Aspirin, das weitaus verbreitetste Medikament in den USA, erzielte im Vorjahr ebenfalls einen Rekordumsatz: Nicht weniger als 23,8 Milliarden Tabletten mit einem Gesamtgewicht von rund acht Millionen Kilogramm wurden verkauft!

— Steuern und Sozialbeiträge in Westeuropa. Die Steuern und Zölle machten im Jahr 1956/57 in Westdeutschland nach einer Berechnung des Bundesfinanzministeriums 24,0% des Brutto-Sozialprodukts aus; nur in den Niederlanden war die Belastung mit 25,0% etwas höher, in Luxemburg war sie mit 22,7%, in Frankreich mit 22,1% nur wenig, in Italien mit 18,7% und in Belgien mit 17,4% erheblich niedriger als in der Bundesrepublik. Bezieht man aber die Sozialbeiträge in die Rechnung ein, dann steht Westdeutschland mit einer Gesamtbelastung von 31,8% an der Spitze, dicht gefolgt von Luxemburg mit 31,4%, in weiterem Abstand gefolgt von den Niederlanden mit 29,4%, Frankreich mit 28,5%, Italien mit 26,9% und Belgien mit 23,2%.

— Rundfunksendungen: NDR, MW, 3. 8. 1958, 18.00: Prof. Dr. Paul Tillich: Heil und Heilen. — Österreichischer Rundfunk, 1. Programm, 4. 8. 1958, 20.45: Dr. Franziska Stangel: Diät — ebenso wichtig wie das Medikament. 5. 8. 1958, 8.45: Prof. Dr. H. Rieger: Toxoplasmose — eine Volksseuche? 2. Progr., 8. 8. 1958, 17.15: Wissen für alle. Energien, die wir Menschen verschwenden. Manuskript: H. Haux.

— Die diesjährige Tagung der Mittelrheinischen Chirurgenvereinigung findet am 3. und 4. Oktober 1958 unter dem Vorsitz von Prof. Dr. med. Hermann Krauß in Freiburg i. Br. statt. Als wissenschaftliche Hauptthemen sind vorgesehen: „Organerhaltende Eingriffe an Niere und Harnleiter"; „Bänder- und Binnenschäden des Kniegelenkes"; „Das stumpfe Bauchtrauma". Vortragsanmeldungen erbeten bis 20. 8. 1958 an Prof. Dr. H. Krauß, Chirurgische Universitäts-Klinik Freiburg i. Br.

— Die Herbsttagung der Vereinigung Niederrheinisch-Westfälischer Chirurgen findet am 10. und 11. Oktober 1958 in Bad Godesberg unter dem Vorsitz von Prof. Fuss, Duisburg-Hamborn, Evangelisches Krankenhaus, statt. Hauptvorträge: 1. Akute Allgemeinerscheinungen bei schweren Verletzungen (Bürkle de la Camp, Bochum). 2. Über den Schienbeinkopfbruch (Nicolet, Bern). 3. Die Anwendung von radioaktiven Isotopen in der Chirurgie (Knipping, Bolt, Köln). 4. Diagnostik und Therapie der Zwerchfellhernien (Graff, Herne).

— Der 8. Internationale Krebskongreß wird in der Sowjetunion 1962 stattfinden, wie am Schluß der diesjährigen Tagung in London bekanntgegeben wurde. — Starke Beachtung in der Tagespresse hatte die Erklärung von Lowell T. Coggeshall (Chikago) gefunden, der in London mitgeteilt hatte, daß nach der Statistik der USA heute jeder dritte Krebskranke geheilt werde.

Geburtstage: 70.: Prof. Dr. med. Gottfried Ewald, em. Ordinarius für Psychiatrie und Neurologie an der Univ. Göttingen, am 15. Juli 1958. — Am 2. Juli 1958 Prof. S. A. Waksman, Nobelpreisträger für Medizin 1952 und führender Forscher auf dem Gebiete der Boden-Mikrobiologie, auf dem er seit 22 Jahren tätig ist. Die Krönung seines Werkes ist die Entdeckung des Streptomycins; auch seine Arbeiten über die Aktinomycine fanden starke Beachtung.

— Der ehem. Direktor des Pathologischen Instituts der Ruhrknappschaft Essen, Dr. Karl Husten, wurde wegen seiner wissenschaftlichen Verdienste auf dem Gebiet der Berufskrankh. zum Prof. ernannt.

Hochschulnachrichten: Erlangen. Prof. Dr. Felix Wachsmann wurde mit der Leitung des zu errichtenden Instituts für Strahlenkunde der Universität Erlangen beauftragt. — Der Priv.-Doz. der Inneren Medizin Dr. Albrecht Moll wurde zum apl. Prof. ernannt.

Heidelberg: Der Direktor der Orthopädischen Anstalt Heidelberg-Schlierbach, Prof. Dr. Kurt Lindemann, wurde zum Mitglied des Bundesgesundheitsrates berufen.

Todesfälle: Prof. Dr. Wilhelm Comberg, em. Ordinarius für Augenheilkunde an der Univ. Rostock, starb am 23. 5. 1958 im Alter von 73 J. — Prof. Dr. med. Ch. J. Keller, Ärztl. Direktor des Bezirkskrankenhauses St. Georg in Leipzig und Chefarzt der inneren Abteilung, starb 60j. am 2. Juli 1958.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20,** für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80,** jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20.** Bezugspreis für **Österreich:** Halbjährlich **S. 92.— einschließlich** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um ½ Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 59 39 27. Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 48; Postsparkassenkonto: Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Druck: Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstraße 39—41.

1/1958

e In-
Stei-
Ver-
n den
edika-
d all-
ent in
Nicht
t von

opa.
hland
des
stung
Frank-
n mit
man
West-
dicht
t von
26,9%

Prof.
dfunk,
benso
ger:
en für
laux.
enver-
z von
issen-
Ein-
n des
ungen
niver-

der-
. und
Prof.
Haupt-
etzun-
nbein-
ktiven
nostik

jet-
ng in
Tages-
kago)
k der

narius
i 1958.
er für
oden-
seines
beiten

napp-
chaft-
nannt.
chs-
Strah-
z. der
nt.
eidel-
tglied

ıs für
Alter
es Be-
neren

gspreis
letzten
w. nur
ortlich
26/28,
nchner